

DE ZIEKTE VAN
VON HIPPEL.



W. HEMMES.

Groningen

DE ZIEKTE VAN VON HIPPEL.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE ZIEKTE VAN VON HIPPEL.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS,
Dr. I. H. GOSSES, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE IN HET OPENBAAR TE
VERDEDIGEN OP VRIJDAG 21 JUNI 1929, DES
NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

WARNER HEMMES
ARTS,
GEBOREN TE GRONINGEN.



DRUKKERIJ FIRMA I. OPPENHEIM — GRONINGEN.

AAN MIJN MOEDER,
AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER.

AAN MIJN VROUW.

Bij het voltooiën van dit proefschrift, is het mij een behoefte, mijn dank uit te spreken aan hen, die mijn leermeesters zijn geweest aan de Groningsche Universiteit.

In de eerste plaats geldt U, Hooggeleerde *Wiersma*, Hooggeachte Promotor, mijn oprechten dank. Gij zijt het geweest, die, door uw onderwijs, mij in mijn studententijd een groote liefde voor uw vak hebt doen gevoelen, terwijl door uw welwillendheid, ik thans als assistent in uw kliniek, onder uw leiding mag werken.

Aan uw groote activiteit, en aan uw bereidwilligheid, om mij bij de verschillende moeilijkheden te helpen, dank ik het voorrecht, mijn proefschrift, nog voor uw gedwongen vertrek aan U, als Promotor, te mogen overhandigen.

Aan U, Hooggeleerde *Rochat*, mijn dank te betuigen voor uw voorlichting en medewerking is mij een behoefte, waaraan ik met vreugde voldoe.

U, Hooggeleerde *Deelman*, dank ik zeer voor de aangename wijze waarop gij mij bij het onderzoek der organen behulpzaam hebt willen zijn.

Ook U, Zeergeleerde *Geerling*, mijn dank voor uw hartelijke, zeer gewaardeerde hulp.

INHOUD.

	BLDZ.
1. INLEIDING	1
2. LITTERATUUROVERZICHT	3
3. ANGIOMATA IN HET CENTRALE ZENUW- STELSEL	24
4. BESCHRIJVING DER GEVALLEN UIT DE GRO- NINGSCHIE KLINIEKEN	31
5. LITTERATUUROPGAVE	65

INLEIDING.

De aanleiding tot het schrijven van dit proefschrift, was voor mij gelegen in de behandeling van een patiënt, die in December 1928 in de Neurologische Kliniek te Groningen werd opgenomen, en die behoorde tot een familie, waarin de ziekte van *v. Hippel* en hersentumoren veelvuldig voorkomen. Over deze familie is in 1922 reeds een publicatie van *Tresling*, in 1927 een van *Rochat* verschenen.

Zijn moeder was, jaren geleden, in een ziekenhuis gestorven, tengevolge van een hersenlijden.

Twee broers van hem waren reeds vroeger in de Neurologische Kliniek te Groningen verpleegd geworden.

Bij den eersten, die aan toevallen leed, werd een hersen-gezwel vastgesteld. Het bleek, dat dit gezwel niet kon worden verwijderd. Deze patiënt leeft, thans geheel blind door atrofische stuwingspapillen, in een blindeninrichting.

De andere leed aan de *v. Hippelsche* ziekte, die wordt gekenmerkt door de vorming van een of meer gezwellen achter in het oog, met als gevolg, een totaal verlies van het gezichtsvermogen. Hij werd negen jaren nadat in de Oogheelkundige Kliniek te Groningen de diagnose ziekte van *v. Hippel* gesteld was, in de Neurologische Kliniek opgenomen, omdat hij sedert jaren over hoofdpijn klaagde en deze in den laatsten tijd veel heftiger was geworden. Deze hoofdpijn bleek te berusten op een hersentumor. Er werd tot een schedel-operatie besloten. Bij deze operatie bleek het evenwel niet mogelijk het gezwel te verwijderen. Een paar maanden later stierf hij aan longontsteking.

Met deze feiten voor oogen, had de patiënt, bij wien in 1919 in de Oogheelkundige Kliniek de ziekte van *v. Hippel* was geconstateerd, daar hij ook oogstoornissen had en aan heftige hoofdpijnen leed, in de overtuiging, dat zijn toekomst niet beter zou zijn dan die van zijn broers, zich zoolang mogelijk verzet tegen opname in een ziekenhuis.

Langzamerhand was hij aan één oog blind geworden, zag hij met het andere minder goed. Steeds heftiger waren de aanvallen van hoofdpijn geworden en deze gingen gepaard met duizeligheid en braken. Werken kon hij al in maanden niet, ook het loopen ging steeds moeilijker. Tenslotte was hij wel genoodzaakt zich in de Neurologische Kliniek te laten opnemen, waar hij in zeer deplorabelen toestand aankwam. Ook bij hem werd toen de diagnose: hersentumor gesteld. Zijn ontzettend lijden maakte spoedig een chirurgisch ingrijpen noodzakelijk. Deze ingreep had niet dat resultaat, hetwelk er van werd gehoopt en eenige weken later overleed de patiënt.

Te voren was gebleken, dat dit in deze familie nog niet het laatste geval van deze ernstige ziekte was. Bij een zoon van de zuster van dezen patiënt was in 1927 in de Oogheelkundige Kliniek in beide oogen de ziekte van *v. Hippel* geconstateerd; bij hem is, tengevolge daarvan, reeds een oog weggenomen. Van hersenafwijkingen vertoont deze jongen nog geen spoor.

In deze familie vinden we dus, in drie opeenvolgende geslachten, bij vijf patiënten, viermaal een hersentumor en driemaal de ziekte van *v. Hippel*.

Daar een zóó veelvuldig voorkomen van hersen- en oogtumoren in één familie, tot de groote uitzonderingen behoort en bij de ziekte van *v. Hippel* nog niet eerder beschreven is, kwam het mij niet ongewenscht voor, deze vijf patiënten achtereenvolgens te beschrijven en het klinisch en pathologisch-anatomisch beeld, voor zoover ik daarover kon beschikken, vast te leggen.

In de volgende hoofdstukken zal ik eerst een overzicht geven van de uit de litteratuur bekend geworden gevallen van de ziekte van *v. Hippel*, daarna enkele punten naar voren brengen omtrent den aard en het voorkomen der bloedvaatgezwollen in de hersenen, om in het derde hoofdstuk de zoo volledig mogelijke beschrijving te geven van de vijf gevallen uit de Groningsche klinieken.

LITTERATUUROVERZICHT.

De ziekte van *v. Hippel* is een zeldzaam verschijnsel. Langzamerhand, in den loop van de laatste vijftig jaren, zijn stuk voor stuk de gevallen bekend geworden en geleidelijk heeft het symptomencomplex aan volledigheid gewonnen.

De ziekte dankt haar naam aan *Eug. v. Hippel*, de eerste die een uitvoerige beschrijving van het jarenlange verloop heeft gegeven en in de gelegenheid was een grondig pathologisch-anatomisch onderzoek te verrichten.

Vóór hem was reeds op deze ziekte, die, voorzoover toen bekend was, alleen in de oogen zetelde, gewezen.

De beschrijving van vermoedelijk de eerste gevallen, is afkomstig van *Leplat* en van *Fuchs*, 1882.

Het geval *Leplat* betreft een jongen van 19 jaar. Het rechteroog is amaurotisch. Er bestaat een ringvormige achterste synechie en katarakt. Van het linkeroog is de visus en het gezichtsveld normaal. Een naar boven verloopend, sterk verwijd arterie- en vene paar gaat naar een bleekroode ronde plek. Zijn diagnose is: anévrysme arterioso-veineux de la retine.

Fuchs vond bij een man van 26 jaar, die een oogtrauma had gehad, een arterie met bijbehorende vene, sterk verwijd en geslingerd, beide even donker. Zij verdwijnen onder een donkere, iets verheven, niet scherp begrensde schijf. Op de achterste netvliesheft zijn witte vlekjes. Diagnose: aneurysma arteriovenosum traumaticum.

Dan volgt een korte mededeeling van *David J. Wood* in 1892, naar aanleiding van een jongen man van 20 jaren. Bij dezen vond *Wood*, in den linker fundus, sterk verwijde, geslingerde retina vaten, waarvan hij niet kon zien of het arteriën of venen waren, gedeeltelijke solutio retinae en op de retina

witte vlekken. De visus was sterk verminderd. Dit oog werd in 1893 door *E. Treacher Collins* geënuclëerd.

Dit is het eerste pathologisch-anatomisch onderzocht oog, waarbij is geconstateerd, wat later de ziekte van *v. Hippel* zou heeten.

In hetzelfde jaar kreeg *Collins* ter operatie de zuster van dezen patiënt, die aan beide oogen blind was. Onder den titel: „Two cases, brother and sister, with peculiar vascular „new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes” beschrijft hij, wat hij bij deze drie oogen vond. Als voor-naamste afwijkingen aan het eerste oog noemt hij:

Solutio retinae, behalve onder. In de subretinale ruimte veel cholestearine kristallen en tegen den buitenkant van de retina wat gekorrelde pigment. Microscopisch: De chorioidea is dun en sterk gepigmenteerd; de chorioidaalvaten zijn meest leeg, de wand is niet verdikt. De uvea is vettig gedegene-reerd met proliferatie in de subretinale ruimte. Waar de retina nog tegen de chorioidea ligt (onder), bevindt zich aan den binnenkant van de retina wat hyaline weefsel dat neiging tot laagvorming vertoont en waarin onregelmatig verspreide pigmentcellen liggen. De retina is sterk veranderd en verdikt. Van de staafjes en kegels zijn alleen nog hier en daar verschrompelde resten over. De korrelaag is vrij goed. In de retina ligt uveaal pigment.

De bloedvaten van de retina zijn sterk verwijd, vooral die in het onderste gedeelte, de arterien zijn moeilijk van de venen te onderscheiden. Van sommige vaten zijn de wanden sterk verdikt. Daar, waar de retina nog tegen de chorioidea ligt, is een dichte plexus kleine bloedvaten, als in een capillaire naevus.

Dan volgt de beschrijving van de twee oogen van de zuster van dezen patiënt. Deze had op 10-11 jarigen leeftijd oogklachten gekregen en was op 12 jarigen leeftijd blind. Toen zij 26 jaar was, werd tot enucleatie van beide oogen overgegaan. De bulbi waren vergroot, vooral het gedeelte voor de insertie van de recti.

Aan zijn beschrijving ontleenen wij nog het volgende:

Het *rechteroog* vertoont in den buiten ooghoek een uit-

puiling ter groote van een braambes. De bloedvaten er om heen zijn sterk verwijd. De maten van de uitpuiling zijn: doorsnee 10 m.m., hoogte 11 m.m. Bij doorsnijden blijkt deze uitpuiling hol te zijn. Aan de binnenvlakte van het achterste gedeelte van de chorioidea ligt een beenschelp. In de buitenhelft van het oog ligt een geelgekleurde massa. Microscopisch vond hij in deze gele massa talrijke kleine capillairen, waartusschen eenige wijdere vaten met dikkeren wand. In sommige vaten, roode bloedlichaampjes, ook hier en daar in het tusschenliggende weefsel. Tusschen de capillairen, cellen met grooter kern en protoplasma met honingraatstructuur.

Het *linkeroog* bevat in de voorste helft een breede massa grijsachtig weefsel. Deze blijkt microscopisch, evenals de gele massa uit het andere oog, uit een plexus van dunwandige capillairen te bestaan. Achter in het oog ligt nog een dergelijke massa.

Hij besluit, dat de oorsprong van den tumor is gelegen in de retina, dat deze opgebouwd is uit een plexus van dunwandige capillairen, waartusschen cysteuze ruimten, dat deze dus het best beschreven kan worden als een capillairen naevus, die op sommige plaatsen een cysteuze degeneratie heeft ondergaan.

Dan vertoont in 1895 *v. Hippel* op het Heidelberger Ophthalmologen-congres een patiënt, bij wien hij in den fundus verwijde en geslingerde vaten had gezien, die zich naar een kleinen tumor begaven en bij wien hij de vermoedelijke diagnose: tuberculose of tumor gemaakt had.

In 1897 beschrijft *v. Dzialowski* een man van 27 jaar, bij wien naast afwijkingen in het rechteroog, in het linker wijde, geslingerde venen met eivormige roode plekken, waarin deze vaten verdwijnen, gevonden worden. In het gebied van de art. en ven. temp. sup. en inf. liggen roode, ballonachtige tumortjes.

In 1900 verschijnt een dissertatie van *v. Dzialowski Jr.*: „Ein seltener Fall von Gefässerkrankung (Aneurysmenbildung) in der Retina.”

Dan volgt op het Heidelberger Ophthalmologen-congres

(1903) de mededeeling van *v. Hippel* over twee gevallen, waarvan een reeds in 1895 op dat congres was vertoond. In 1904 verschenen deze mededeelingen in Graefe's Archiv für Ophthalmologie Bd. 59. Hij beschrijft nauwkeurig het verloop van de oogafwijkingen. Het begin van de ziekte werd gemerkt tusschen het 20ste en 30ste jaar; beide patiënten hadden ziekten van de beenderen doorgemaakt, vermoedelijk tuberculose. Tijdens de contrôle (bij den eersten patiënt 10 jaren, bij den tweeden 5 jaren) bleef de ziekte eenzijdig. Hij vervolgt dan: „Bei völliger Abwesenheit jeder „äusserlichen Veränderung des vorderen Bulbusabschnitts, „der brechenden Medien und des Druckes, sieht man zunächst Veränderungen die sich ausschliesslich in der Retina „abspielen: zwei Gefässe (Arterie und entsprechende Vene) „sind auf das mehrfache des normalen Kalibers ausgedehnt, „stark geschlängelt, und in ihrer Farbe, die sicher dunkler als „die einer normalen Arterie ist, kaum von einander zu unterscheiden. Sie verlaufen zu einem perifer gelegenen runden, etwas prominierenden, einmal gelbweissen, im andern Falle gelbroten mehrere Papillen grossen Herde, hinter welchem sie verschwinden. Zwischen demselben und der Papille entwickelt sich eine langsam fortschreitende Abhebung der Retina. In beiden Fällen ist an der erweiterten Arterie, in einem auch an der entsprechenden Vene, in der Nähe der Papille eine lokale hochgradige Verengung zu sehen, die sich erst während der Beobachtung ausgebildet hat.“

In den fundus vindt *v. Hippel* groote witte of grauwwitte vlekken, en langs de vaten veel kleine witte vlekjes. In één van de twee gevallen waren nog drie geelroode haardjes, waarheen een arterietak ging en waaruit een venetak kwam. Na uitvoerige bespreking van den mogelijken aard der tumoren, en bestrijding van de meening, dat het aneurysmata zouden zijn, komt hij tot de veronderstelling, dat het proces waarschijnlijk een chronische ontsteking zal zijn met locale vaatveranderingen in het netvlies, dat hierbij aan tuberculose als aetiologisch moment gedacht moet worden, maar dat pas later een anatomisch onderzoek de beslissing zal kunnen

brengen. Dit onderzoek kwam in 1911. (Aan *v. Hippel* was toen het onderzoek van *Tr. Collins* niet bekend.)

Intusschen werd in 1905 een pathologisch-anatomisch onderzoek door *Czermak* gepubliceerd van een patiëntje, dat in 1900 in zijn kliniek was overleden. Dit meisje had in haar rechteroog roode, verheven, kogelvormig uitziende vlekken, gelegen in het verloop van sterk verwijde en geslingerde retinavaten. Bovendien bestond er een ablatio retinae. Haar linkeroog gaf een dergelijk aspect; ook hier roode, besachtige tumortjes en links boven in den fundus, een grootere roode vlek, waarheen een sterk gekronkeld wijd vat loopt.

In het laatste halfjaar van haar leven klaagde zij veel over hoofdpijn, die zeer heftig was en traden er cerebrale verschijnselen op.

Bij de lijkopening werden, behalve de oogafwijkingen, een cyste in het linker cerebellum, een chronische hydrocephalus internus en een cystadenoom van beide ovarien gevonden.

Bij onderzoek van het rechteroog, dat nog tijdens het leven geëucleëerd was, werden tumormassa's gevonden, die *Czermak* in twee soorten verdeelt, n.l. de „dichte Knoten”, die bestaan uit vaatlissen welke aan glomeruli doen denken en waartusschen geen retinaweefsel wordt gevonden, ze zijn scherp begrensd, het omringend retinaweefsel is samengedrukt, en de „lockere Knoten”, die bestaan uit talrijke vaatlissen en kluwens, waartusschen veel retina (glia) weefsel ligt, deze zijn niet scherp begrensd. Dit zou een jongere vorm zijn van de eerste.

Het netvlies was grootendeels verdwenen of in een glieuze woekering overgegaan. Aan den binnenkant van de wat dunne chorioidea lag een bindweefselmassa, waarin been afgezet was en waarin enkele reuscellen lagen. Het linkeroog, dat post mortem geëucleëerd werd, vertoonde ook vaatkluwens in de retina. Deze was hier sterk verdikt.

In de omgeving van de n. opticus, waar in vivo geen afwijkingen te zien waren, liggen ook vaatkluwens, losser gebouwd met er tusschen retinaweefsel. In de verdikte wanden van de wijdere vaten is kleincellig infiltraat, evenals in de wat atrofische chorioidea. Tegen de chorioidea ligt een beenplaat.

In beide oogen dus angiomatosis retinae met in het een wat meer, in het ander wat minder gliawoekering, in beide een dikke bindweefsellag tegen de eenigszins atrofische chorioidea aanliggend.

Interessant is wat *Goldzieher*, die deze patiënte reeds vroeger had geobserveerd, in 1899 schreef. „Wir müssen „annehmen, dass es sich hier um einen hyperplastischen, „nicht bösartigen, langsam wachsenden, in den vorderen „Schichten sich ausbreitenden Prozes handelt, der die „nervösen Elemente der Netzhaut zwischen sich fasst; mit „anderen Worten um einen interstitiellen Wucherungspro- „zess der bei seinem langsamen Wachtstume den Nerven- „elementen Zeit lässt, sich dem auf sie ausgeübten Drucke „einigermassen zu akkomodieren und sie nicht plötzlich er- „drückt und dergestalt nur einen sehr allmählich fortschrei- „tenden Verfall der Funktion hervorbringt.“ Hij noemt het proces: Degeneratio fibromatosa interstitialis retinae.

In ditzelfde jaar (1905) vinden we in de literatuur nog eenige ziektegeschiedenissen en wel van *Wood*, van *Jacoby* en van *Haubolt*.

Van hen zijn alleen klinische observaties bekend, evenals van de in de eerstvolgende jaren door *Guzman* (in 1907), door *Terson* (in 1908), door *Wood* (in 1909), door *Griffith* (2 gevallen in 1909), door *Pooley* (in 1910) beschreven gevallen. Bij deze worden steeds gevonden de wijde geslingerde vaten, die naar een perifeer gelegen tumor loopen en hierin of hieronder verdwijnen.

Nu geeft *v. Hippel* zijn belangrijke monografie: „Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen sehr seltenen „Erkrankung der Netzhaut“ (1911), waarin de twee door hem waargenomen gevallen, thans anatomisch onderzocht, worden beschreven.

Bij den eersten door hem waargenomen patiënt, vond hij een verdikte chorioidea, waarbinnen een beenschaal ligt. De retina ligt gedeeltelijk los, is gedeeltelijk verdikt en hierin ligt een tumor, bestaande uit capillaire vaatlissen met gliaweefsel. Verder naar voren liggen in de retina afzonderlijke kleine vaatkluwens.

Gezien ook de resultaten van de onderzoeken van *Tr. Collins* en *Czermak*, laat *v. Hippel* zijn vroeger vermoeden op tuberculose varen, verwerpt de diagnose aneurysma (*Fuchs*) en noemt de vaatwoekering haemangioom.

Deze angioomvorming is volgens *v. Hippel* primair, de gliavermeerdering, de ablatio, de bloedingen secundair, terwijl als aetiologisch moment de congenitale aanleg in aanmerking genomen zal moeten worden.

In 1912 en 1913 vallen de klinische beschrijvingen van de gevallen, gezien door *Frenkel*, *Seidel*, *Kamenetsky*, *Moore*, *Mullen*, *Stern* en *Vossius*.

Het geval *Seidel* betrof een vroeg stadium, waarbij in het begin nog slechts eenige wijde, geslingerde vaten, die hier en daar vernauwingen en verwijdingen vertoonden, te zien waren. Deze begaven zich naar een perifeer gelegen, eivormigen, rooden tumor.

De patiënt klaagde over duizeligheid en braken. Er traden verschijnselen van hersendruk op, de duizeligheid nam toe, er ontstond een stuwingspapil.

Deze ernstige verschijnselen noodzaakten tot trepanatie. Hierbij werd een kleinhersens-cyste gevonden. Na punctie gingen de verschijnselen van hersendruk terug. Zes weken later trad weer verergering van den toestand op, punctie leverde geen cysteninhoud meer op. Daar de patiënt naar huis vertrok, kon de aard van de cyste niet nader worden vastgesteld.

Een broer van dezen patiënt, die dergelijke verschijnselen had vertoond, was thuis overleden, nadat ook bij hem in de chirurgische kliniek te Heidelberg een cyste van de kleine hersenen was geconstateerd.

In 1913 verschijnt ook een publicatie van *Meller*, waarin deze, naast de beschrijving van een door hem waargenomen geval, de opvatting van *v. Hippel* als angiomatosis retinae critiseert en daartegenover zijn meening plaatst, dat de gliawoekering primair, de vaatvorming secundair zou zijn en dus spreekt van een gliosis retinae diffusa teleangiectodes.

Zijn voornaamste bezwaren tegen de opvatting van *v. Hippel* zijn; dat een angioom niet op meerdere plaatsen in

het verloop van een bloedvat vaatkluwens geeft; dat bij angiomen meer bloedingen zouden zijn opgetreden; dat het niet te begrijpen is, dat bij een dergelijke ernstige aandoening de visus zoo lang goed zou blijven. Bovendien is de tijd van optreden meer in overeenstemming met die van gliomen en treedt de ziekte, evenals de gliomen, vaak in beide oogen op; is ze familiair; is het voortschrijden langzaam en pleit het ontbreken van troebelingen in de media tegen ontstekings-achtige of regeneratieve nieuwvorming van glia.

Verschillende onderzoekers zijn het met *Meller* eens, o.a. *Guzman* en *Stern*, terwijl *Ginsberg* en *Spiro* meenen met een gemengden tumor van glia- en vaatwoekering te doen te hebben en wel naar aanleiding van een door hen in 1914 waargenomen geval.

In 1916 publiceert *Ischreyt* een geval, in 1917 *Holm* en *Ditroi*.

Deze publicatie van *Ditroi* is gegeven naar aanleiding van een patiënt, dien hij langen tijd onder observatie heeft gehad. Hij geeft een fraai overzicht van het verloop van een vroeg stadium. In 1914 vond *Ditroi* bij een man van 30 jaar een linker oog, dat geheel blind was en waarvan de fundus door senechien van de iris en troebeling van de media niet te onderzoeken was.

In den fundus van het rechter oog waren de a. en v. temp. sup. ongeveer 4 maal zoo dik als normaal, hun kleur was gelijk, beide waren geslingerd, de arterie vertoonde rozenkrans-achtige insnoeringen. Tusschen de arterie en de vene waren drie anastomosen, waarvan een met acht takken communiceerde met de vene. Aan de periferie bereikten de arterie en de vene een kogelvormigen rooden tumor met oneffen oppervlak; naast dezen tumor lag een kleinere, die meer plat was. In de retina lagen kleine witgele vlekjes, terwijl om de groote geslingerde vaten de retina iets minder mooi was dan elders. In de laatste maanden werd het netvlies naast de papil wat geelwit. *Ditroi* zegt, naar aanleiding van dit beeld, dat de vaatveranderingen primair schijnen te zijn, maar dat dit, aan de hand van de toen bekende 23-24 gevallen, nog niet met zekerheid is uit te maken. Er voor pleit, dat naast de

grootte van het angioom en de sterke verandering aan de vaten, de retinaverandering uiterst gering is. Deze is zoo normaal, zoo zonder eenige reactie, zelfs tusschen de geelwitte plekjes in, dat we niet van een ontsteking van de retina mogen spreken.

Met de klinische gegevens voor de diagnose kunnen we tevreden zijn. *Ditroi* noemt de volgende: het optreden op jeugdigen leeftijd, de verwijdingen en slingingen van de vaten, de rozenkransvorm, eventuele arterioveneuze anastomosen, de grootere of kleinere angiomen, samen met het optreden van de veranderingen in de retina (glanzende vlekken, vermeerdering van gliaweefsel).

Ongeveer twee jaar later vond *Ditroi* de volgende veranderingen: de vaatlumina waren vergroot, niet alleen van de a. en v. temp. sup., maar ook van enkele andere vaten, de venae zijn sterk in de lengte gegroeid, de rozenkransvorming aan de vaten is verder gegaan, er zijn nieuwe venen ontstaan, die weer anastomosen gevormd hebben. Ook is er een nieuw angioom zichtbaar geworden en wel op de plaats waar de achtarmige anastomose lag. Deze is geheel in den tumor opgenomen. De retinaveranderingen zijn toege-
genomen.

In 1923 voegt *Ditroi* hier nog aan toe, dat de vaatlumina, n.l. van de dunnere vaten zijn toegenomen, dat de aders nog meer gegroeid zijn, dat de rozenkransvorming aan de dikke vaten niet verder is gegaan, maar wel is opgetreden aan de dunnere, dat er veel nieuwe anastomosen, maar geen angiomen bij zijn gekomen en dat de retinale veranderingen verder zijn gegaan, vooral in den sector van de a. en v. temp. sup.

In 1918 publiceert *Gamper* een geval en schrijft v. *Hippel* zijn bestrijding van de meening van *Meller*. Hierin brengt hij naar voren, dat op andere plaatsen van het lichaam het multipel optreden van angiomen toch heelemaal niet zeldzaam is, dat bij angiomen in andere lichaamsdeelen ook niet altijd bloedingen optreden, maar er bovendien in de zieke oogogen wel bloedingen zijn; dat het lang behouden blijven van den visus bij gliomen al even onverklaarbaar is als bij angiomen, dat de tijd van optreden juist laat is voor gliomen,

die toch meest vóór het tiende jaar verschijnen en dat het familiair optreden zeker niet tegen het angioom pleit. Bovendien bewijst het lang helder blijven der media heelemaal niets tegen ontsteking, zooals blijkt bij de retinitis exsudativa.

Maar voor een juiste beoordeeling is een pathologisch-anatomisch onderzoek van een beginstadium noodig en dit hebben we nog niet (1918).

In 1919 volgt het geval *Frank*, in 1920 volgen *Erggelet*, *Clausen*, *Gourfein-Welt* en *Tresling*. Op de publicatie van *Tresling* uit de Inrichting voor Ooglijders te Groningen, kom ik later terug. Zij bracht n.l. de eerste mededeeling over de familie S., waarover in het laatste hoofdstuk van dit proefschrift gesproken wordt.

In 1921 publiceert *Brandt* een uitvoerig artikel in Graefe's Archiv für Ophthalmologie, Bd. 106. Hierin beschrijft hij drie door hem waargenomen gevallen en geeft hij zijn meening over den bouw en de nomenclatuur, na een volledig overzicht van alle tot 1921 bekende gevallen.

Aan de drie gevallen uit de Heidelberger Kliniek gaat vooraf de ziektegeschiedenis van den eersten patiënt van *v. Hippel*, na de enucleatie in 1909 van het door *v. Hippel* beschreven oog. In 1916 had deze patiënt stekende pijn in de linker neushelft en paraesthesien in de linker helft van het gelaat. Er ontwikkelt zich links een ophthalmoplegie, ptosis, paralyse van den oculomotorius; de n. abducens en de n. trochlearis zijn paretisch. De conjunctivaal en cornea reflex ontbreken links, het trigeminus gebied wordt hypaesthetisch, de linker n. trigeminus en de onderste facialis-tak worden paretisch, de gang is statisch-atactisch. Er bestaat een intentie tremor. De patiënt krijgt rugpijn en in de urine verschijnen witte en roode bloedlichaampjes en plaatepitheel. Aan de achtste rib ontwikkelt zich een tumor. Later komen ischias, hoofdpijn, braken, pijn in de beenen, sterk cerebellaire gang, delireeren, verdwijnen van de Achillespees-reflexen en den 21sten Juli 1917 succombeert deze patiënt. De diagnose van *Hoffman* in Heidelberg luidde: metastasen na de ziekte van *v. Hippel-Czermak* van het rechteroog, voornamelijk aan de basis cerebri, de

rechter thorax wand, in het abdomen en in de medulla spinalis, ter hoogte van het sacraal merg.

Bij de sectie werd aan de punt van het linker rotsbeen een tumor ter grootte van een walnoot gevonden. Binnen het bereik van dezen tumor lagen de derde tot en met de zesde hersenzenuw. Het oppervlak was glad, met de dura vergroeid. Aan de convexiteit van de linker hemisfeer van de kleine hersenen lag een harde tumor, ter grootte van een kers en intraduraal in de caudastreek ligt nog een tumor, ter grootte van een hazelnoot. Talrijke tumoren werden gevonden in beide nieren, in de epididymis, de pancreas, de milt en de beenderen. In de blaas waren papillomen. Microscopisch houdt *Brandt* de tumoren in de hersenen, het ruggemerg en het beenmerg voor metastasen van een maligne hypernephroom. Ook die in de cauda, de nieren, de epididymis en de milt laten zich volgens *Brandt* zoo opvatten.

Dan komt hij aan zijn eerste geval, dat bij deze ziekte thuis behoort en wel een zoon van den zoo juist besproken patiënt, een jongen van 12 jaar. Hier komt dus weer het familiale karakter van deze ziekte naar voren. In 1914 waren de oogen van dezen jongen volkomen goed, in den fundus waren geen afwijkingen gevonden. In 1916 begint hij over minder goed zien te klagen en worden in den fundus zes wijde vaten gevonden; arteriën en venen hebben dezelfde kleur. De retina is oneffen, en vertoont grijswitte plekken. Boven in het oog is een bloeding, met nasaal hiervan een vrij groote roode kogel; op zijn oppervlak zijn sterk geslingerde vaten te zien.

Onder dezen tumor is een ablatio retinae. In de tweede helft van 1916 wordt het oog wegens sec. glaucoom geënuclëerd. Het verloop was dus zeer snel. Daar twee jaar van tevoren niets van een tumor te zien was, is deze vrij zeker niet uit een zichtbaar bestaand angioom ontstaan. Microscopisch wordt een tumor gevonden, die grootendeels uit lumenlooze capillairlissen bestaat. In de omgeving is sterke ontstekingsreactie. De chorioidea is kleincellig geïnfiltréerd en met de retina vergroeid. Hier wordt neiging tot bindweefselvorming gevonden. De groote vaten hebben

een geïnfiltreerden wand. De retina is in de omgeving van den tumor oedemateus; er zijn exsudatieve veranderingen met cystoïde degeneratie. Opvallend is, dat de tumor aanleiding geeft tot afzetting van allerlei afbraakproducten, als fibrine, glycogeen, cholestearine.

Een jongere zuster heeft ook oogafwijkingen, maar hier kon niet de diagnose v. *Hippelsche* ziekte worden gesteld.

Brandt's tweede geval betreft ook een jongen van 12 jaar. Het rechter oog is op 6 jarigen leeftijd blind geworden onder verschijnselen van ontsteking. In den laatsten tijd ziet de jongen minder goed met het linker oog, heeft zwarte vlekken voor het oog. De papil blijkt wat wazig; voor de papil ligt een flotterende bloeding, terwijl er meerdere kleine praeretinale bloedingen te zien zijn.

Aan de periferie liggen binnen-onder en buiten boven twee bleekroode, kogelvormige, duidelijk promineerende tumoren, ongeveer ter grootte van een papil, met toevoerende arterie en afvoerende vene. De arterie is geslingerd en niet wijd. De vene is sterk geslingerd en verwijd. De retina is in de omgeving van den tumor sterk gepigmenteerd en laat los van de onderlaag.

In den loop van het volgende jaar (1914) neemt de slingering van de vaten toe, de tumoren worden grooter, er vormt zich buiten-boven een nieuw tumortje. De ablatio retinae neemt toe, er vormen zich vaathoudende strengen in het glasvocht. Einde 1914 is de jongen blind. In 1915 begint de patiënt te braken, voornamelijk na het eten, maar ook wel 's nachts. Hij klaagt over pijn in de schouders en over paraesthesieën in de beenen. Dan treedt heftige hoofdpijn op, de gang wordt slingerend en onzeker.

In Januari 1916 blijkt, bij neurologisch onderzoek, dat de hersen-zenuwen intact zijn, dat de Achillespees-reflexen afwezig zijn, dat het symptoom van *Strümpell* aanwezig is, dat er duidelijke ataxie van de beenen bestaat. Later wordt de tong scheef naar links uitgestoken, de linker schedelhelft geeft bij percussie een tympanitischen toon, de patiënt wordt suf, krijgt nekstijfheid en hik. Dan wordt hij op verzoek ontslagen.

Dit is dus een geval van de ziekte van *v. Hippel*, waarbij vorming van een nieuwen tumor en proliferatie van de netvliësvaten in het glasvocht duidelijk kon worden waargenomen. Tenslotte ontstaan dan bij dezen patiënt cerebrale symptomen, die wel tot de diagnose tumor maar niet tot een bepaalde localisatie hiervan in de hersenen aanleiding geven.

Een zuster van dezen patiënt had in den linker fundus wat wijde geslingerde venen, terwijl de a. temp. inf. over een korten afstand door bindweefsel bedekt en sterk geslingerd was. In dezen toestand kwam van 1914 tot 1921 geen verandering.

De derde patiënt was een man van 23 jaar, die in 1917 reeds een jaar lang minder scherp zag. Bij het onderzoek blijkt er, als de patiënt naar beneden ziet, een uitgebreide ablatio retinae te bestaan; als de patiënt naar boven kijkt, komt een iets meer dan papilgrooten, langwerpigen, helder-rooden tumor voor den dag, waarop nog enkele netvliëseilandjes zijn te zien. Hierheen gaan sterk verwijde, spiraalvormig gewonden vaten. De retina blijkt voor een groot gedeelte nog normaal van bouw, behalve waar de tumor ligt. Hier bestaat een subretinaal exsudaat, de verschillende lagen liggen dooreen, de diepere lagen zijn verdikt en hierin zijn kleinere en grootere holten.

In den tumor, die microscopisch een bloedvaten-tumor blijkt, is geen gliaweefsel gevonden. Op sommige plaatsen bevatten de dicht opeen liggende capillairwindingen bloed, op andere plaatsen hebben de capillairen geen lumen. Ook zijn veel glycogeenkorrels aanwezig.

In zijn opvatting omtrent den aard van den tumor, wijkt *Brandt* af van de meeningen van *v. Hippel* en van *Meller*.

De meening van *Meller*, dat de tumor een gliosis retinae diffusa teleangiëktodes zou zijn, acht hij door *v. Hippel* en door *Gamper* voldoende weerlegd; terwijl uit de observatie van de vroege gevallen duidelijk blijkt, dat de vaatveranderingen primair zijn. Met *v. Hippel* verschilt hij minder sterk van meening. *Brandt* beschouwt den tumor ook als uitgaande van de vaten; toch rekent hij den tumor niet tot de angiomen, voornamelijk, omdat het klinisch verloop anders is dan

bij de gewone, meer bekende angiomen. De oogtumor treedt meest later op dan een angioom, blijft niet zooals deze na een bepaalden tijd stationnair. Bovendien behoort het optreden van meerdere tumoren niet tot het beeld van het angioom.

Ook het microscopisch beeld is anders. Bij een angioom behoort niet die energieke groei van capillairen zonder lumen; de ontstekingsverschijnselen behooren hier ook niet toe. *Brandt* rekent de tumoren tot de endotheliomen, om de volkomen overeenstemming met de beschrijving, die *Borst* van deze laatsten heeft gegeven. (Familiaire dispositie, multipel optreden, geen metastasen, langzame groei, exsudatieve en adhaesieve processen in de omgeving, afzetten van allerlei producten als slijm, fibrine, vet, glycogeen. Microscopisch: geslingerde kleine, met bloed gevulde capillairen naast solide capillairspruiten en celstrengen, vaatlooze gebieden met groote, vettig gedegenerateerde cellen).

Uit de statistische gegevens van *Brandt* moeten nog enkele feiten genoemd worden. Hij heeft 40 gevallen in de literatuur kunnen vinden, 28 mannen en 12 vrouwen. Hierbij was 20 maal één oog ziek, 20 maal beide oogen. Waar blindheid het gevolg was, trad deze $\frac{1}{2}$ tot 5 jaren na de beginsymptomen op. In de gevallen waar enucleatie noodzakelijk was, geschiedde deze 1 tot 16 jaren, nadat de eerste verschijnselen waren opgetreden. Een stuwingspapil werd gevonden in de gevallen van *v. Dzialowski*, *Ginsberg* en *Ischreyt*, duidelijke hersensymptomen bij de patiënten van *Jacoby*, van *Goldzieher*, bij een van de patiënten van *v. Hippel*, bij twee patiënten van *Rochat-Tresling* en dan bij een van de patiënten van *Brandt*. De familiale dispositie treedt naar voren bij *Collins*, *Griffith*, *Frenkel*, *Seidel* en *Rochat-Tresling*.

In 1922 en 1923 komen *Berblinger* en *Heine*, die beide over denzelfden patiënt hun oordeel geven, de zaak niet eenvoudiger maken.

Bij dezen patiënt was de klinische diagnose: hersentumor, hemiparese, Coats retinitis (*v. Hippelsche ziekte*) gesteld. Niet duidelijk is, of met de tusschen haakjes geplaatste

diagnose wordt bedoeld de identificatie van deze twee afwijkingen, of dat er gearzeld wordt tusschen deze twee te kiezen, of dat de *v. Hippelsche* ziekte als een vorm van Coats retinitis wordt beschouwd. Het specialistisch oog-onderzoek vermeldt rechts cataracta completa, waarna enucleatie van den bulbus, links amaurotische pupilstijfheid. In den fundus amotio retinae, retinitis proliferans, angiomatosis retinae.

De sectie door *Berblinger* verricht, leverde, naast tuberculose van longen en lymphklieren, pankreascysten en eenige kleine cysten in de nieren, hersenafwijkingen op.

In het verlengde merg wordt een tumor gevonden, die druk op de lange banen geoefend had en lichte hydrops ventriculorum had veroorzaakt.

Deze tumor bestaat uit tallooze, dicht opeen gelegen capillairen, slechts voor een deel met bloed gevuld; verder verwijde en vergroote capillairen en capillairnieuwvorming. De endotheelcellen vormen nergens dubbele rijen en ook geen intra of extra vasale celwoekeringen. Tusschen de capillairen weinig bindweefsel, geen glia. De bouw wijst dus op een capillair haemangioom, waarbij voortdurend nieuwe capillairen gevormd worden. Om den tumor heen, niet er in, gliawoekering met verval (cysten, korrelcellen). Deze woekering beschouwt hij als reactief, den tumor niet als angioglioom.

Berblinger zegt dan verder: Het belangrijkste is de combinatie van dezen tumor met een oogafwijking, die toch zeker klinisch een ziekte van *v. Hippel* is.

Heine heeft de oogen van dezen patiënt onderzocht en knoopt daaraan zijn beschouwingen over de afwijkingen bij dezen patiënt gevonden, vast.

In het linker oog vond hij een stuwingspapil, waarin enkele cysteuze ruimten. In het rechter oog bleek de schijnbare ablatio retinae te bestaan uit twee intraretinale cysten, immers aan den achterwand van de cysten lag nog retina-weefsel. De vaatveranderingen in de retina beperken zich tot enkele kleine knobbeltjes, die uit reusachtige capillairen of kleine bloedvaatjes bestaan met hyalien gedegenereerde

wanden. Deze knobbeltjes zijn omgeven door een zône, waarin gliuze kernvermeerdering.

Het pigmentepitheel is sterk gewoekerd, de chorioidea heeft een beenplaat gevormd.

Het geheele proces, zegt *Heine*, schijnt meer op het gebied der gliose, dan op dat der angiomatose te liggen. Van tumor kan ook eigenlijk niet worden gesproken. De band met de opvatting van *Berblinger* wordt dan gelegd door de angiomen van het ruggemerg gliuus angioom, de oogafwijking angio-gliose te noemen. Er blijft evenwel het principieele verschil bestaan, dat dan de oogafwijking van de glia, de hersen-tumor van de vaten uitgaat.

In 1926 beschrijft *Arvid Lindau* ditzelfde geval en komt hij tot de overtuiging dat het hier zeer zeker gaat om een geval van de ziekte van *von Hippel*, met angiomen van het oog en van het ruggemerg. Deze zeer belangrijke monographie: „Studien über Kleinhirncysten”, bevat een hoofdstuk aan de ziekte van *v. Hippel* gewijd. Hierin vinden we, na het bovengenoemde geval van *Berblinger-Heine*, nog genoemd de gevallen van *Clausen* in 1922, *van Aust* in 1923, van *Jess* in 1924, van *Scarlett* in 1925, van *Tschinzow* in 1926. Tenslotte ook een geval van *Lindau* zelf.

Het betreft een man van 37 jaar. Bij hem werd, in het linker oog, een sterk verwijd paar vaten gevonden, waarvan de arterie een plaatselijke vernauwing vertoont. Deze vaten verdwijnen onder een ronden, geelrooden glanzenden tumor; in de retina liggen grauwwitte vlekjes. Acht jaren later wordt de man opgenomen, omdat hij klaagt over heftige hoofdpijn, duizeligheid en braken. De patiënt is suf, het linker oog is blind, rechts bestaat een stuwingspapil, er is rechts en links nystagmus. De kracht in armen en beenen is iets verminderd. Lasègue is positief, nekstijfheid is aanwezig. Bij sectie wordt in de linker kleine hersenhemisfeer een cyste gevonden ($6 \times 4\frac{1}{2} \times 2\frac{1}{2}$ c.M.). In den wand hiervan ligt een kleine tumor ($1\frac{1}{2} \times 1.4 \times 0.7$ c.M.). Bovendien werden beiderzijds adenomen van de gland. suprarenalis gevonden. Microscopisch bleek zoowel de tumor in den linker bulbus als de tumor in den wand van de cerebellaircyste een angioom te zijn.

Bij deze 7 gevallen blijkt een gemiddeld optreden op ongeveer 25 jarigen leeftijd, terwijl bij de helft één oog, bij de andere helft twee oogen zijn aangetast.

Hersenverschijnselen zijn gevonden bij de patiënten van *Berblinger-Heine* en van *Aust* (zie boven) bij wien een dubbelzijdige stuwingspapil bestond zonder verdere neurologische afwijkingen.

Overziet men de nu bekende gevallen, dan vindt men in de oogen geen uitgesproken plaats van praedilectie. Een familiäre dispositie treedt duidelijk aan den dag en wel in 6 gevallen (*Collins, Griffith* en *Ormond, Frenkel, Brandt, Seidel, Rochat-Tresling*). Hersenverschijnselen komen voor in 9 gevallen [(*v. Dzialowski, Jacoby, Czermak, Seidel, Rochat-Tresling, Brandt, Berblinger-Heine, Aust, Lindau* (No. 4 uit de casuïstiek.))].

Daar zoowel de oog- als de hersentumoren volgens de onderzoekingen van *Lindau* uit haemangiomen bestaan en bij deze patiënten vaak ook tumoren in andere organen voorkomen, besluit hij dit hoofdstuk: „Es sind demnach wohl „wiegende Gründe zu einer Erweiterung des Begriffes „Angiomatosis Retinae vorhanden, derart, dass er eine systematische mesenchymale Fehlbildung mit Angiomatosis des „Centralnervensystems nebst multiplen Tumoren und Missbildungen auch in anderen Organen umfasst.“

In een artikel, dat *Lindau* het volgende jaar publiceert, kan hij nog een geval van de ziekte van *v. Hippel* aan de reeds beschreven toevoegen. Ook bij dezen patiënt, een man van 45 jaren, bestond een cyste in de kleine hersenen. Tijdens zijn leven klaagde hij over pijn in den nek, vooral links. Er werd aan beide oogen een stuwingspapil gevonden. Localisatie van den hersentumor was niet mogelijk; er werd ontlastingstrepanatie gedaan.

Post mortem werd een angioom in de medulla oblongata gevonden, een angioom met verweeking en cystevorming in het cerebellum, een cystenpankreas, niercysten en hypernephromen in nieren en epididymis. In den wand van de cyste in de kleine hersenen werd een tumor ter grootte van een erwten gevonden. Deze, en de tumor

in het verlengde merg, bleken microscopisch angiomen te zijn.

Het microscopisch onderzoek van de bulbi, waarin tevoren geen tumor gezien was, bracht een klein capillair haemangioom van de retina aan het licht.

Een zuster van dezen patiënt was in 1919 op 32 jarigen leeftijd overleden. De diagnose was gesteld op tumor cerebri (achterste schedelgroef).

Nog twee gevallen, waarbij een angioom in den bulbus en een in het centrale zenuwstelsel gevonden is, worden medegedeeld door *Hammer* en door *Wohlwill*.

Het geval *Mulock-Houwer* (1926) toont, naast een angioom van het netvlies, tumoren in verscheidene organen. Er werden cystadenomen van beide ovariën gevonden, er was een cystenpankreas aanwezig, in beide nieren lagen adenomen (endotheliomen waren niet uit te sluiten) en dorsaal, in het verlengde merg, vond *M. H.* een tumor, die op cysteuze degeneratie bleek te berusten.

Als vervolg op het artikel van *Tresling* (1920), is in 1927 door *Rochat* beschreven, het verloop van de *v. Hippelsche* ziekte bij dezelfde familie in de periode van 1920 tot 1927. Hij kan hierbij wijzen op een familiale uitbreiding, zooals tevoren nog niet was gezien. Daar twee van de leden van deze familie zijn overleden in de Psychiatrisch-Neurologische kliniek van *Wiersma* te Groningen en door obductie een pathologisch-anatomisch onderzoek ook van de oogen mogelijk werd, ben ik in staat, dank zij de welwillende medewerking van den hoogleeraar der pathologische anatomie *Deelman* en den hoogleeraar der oogheelkunde *Rochat*, thans deze belangwekkende familie-tragedie verder te beschrijven.

Voor ik hiertoe in een volgend hoofdstuk overga, moet ik nog vermelden uit het „Zeitschrift für die gesammte Neurologie und Psychiatrie“ van 1927, het artikel van *A. Schuback*.

Het betreft een vrouw van 28 jaar, bij wie op grond van dubbelzijdige exophthalmus, nystagmus, gestoorde oogbewegingen, drukpijn van het os front. en pariet., ontbrekende buikreflexen, verhoogde armreflexen, verhoogde tonus van

de beenen, voornamelijk links, voetklonus links, positieve *Babinsky* en *Oppenheim* rechts, parese van de beenen, intacte sensibiteit, op de X-foto vergroote sella, de diagnose brughoekstumor was gesteld.

De sectie leverde een tumor in het dak van den vierden ventrikel op, ter grootte van een walnoot, een tumor van het dorsaal merg, een syringo-mylie over de geheele lengte van het ruggemerg, een tumor in het rechter oog, een pancreas vol cysten, niercysten en twee hypernephromen.

Microscopisch, bleken de tumoren van het dak van den vierden ventrikel, van het dorsaal merg, van het rechter oog, tot de capillaire angiomen te behooren. De lumina van de capillairen waren meest gecollabeerd, soms ook met bloed gevuld, er waren enkele groote vaten, maar dan nog meest met capillairen wand. De tumoren waren zeer celrijk, er werden ook pseudoxanthoomcellen gevonden. In de omgeving van de vaten scheen het, alsof er een uitzweeting van sereus vocht had plaats gehad. Ook dit is dus een geval van de ziekte van *v. Hippel*, waarbij hersen- en ruggemergstumoren zijn gevonden, terwijl bovendien in verschillende andere organen cysten- en tumorvorming is opgetreden.

Tenslotte nog een geval, in 1928 door *Cushing* en *Bailey* beschreven.

Het betreft een man van 36 jaar, opgenomen in 1922 met klachten over pijn in het achterhoofd. Hij had een paar keer gebraakt en kreeg langzamerhand pijn achter het linker mastoïd. Ook liet hij dikwijls kleine dingen, als een sigaret, uit zijn linkerhand vallen zonder dat hij het bemerkte.

Bij onderzoek werd in beide oogen een stuwingspapil gevonden en in het linker oog twee sterk verwijde, geslingerde vaten, waarvan de beteekenis toen nog niet begrepen werd.

Verder bestond beiderzijds een lichte nystagmus en was het phaenomeen van *Romberg* aanwezig. De gang was niet vast. Er bestond ataxie, vooral links. Naast deze cerebellaire symptomen was nog een bijna totale astereognose van de linkerhand aanwezig.

Er werd tot operatieve hulp besloten. Hierbij werd een

cyste in het rechter cerebellum gevonden. In deze cyste promineerde een roode tumor. Deze tumor werd verwijderd en bleek bij microsposisch onderzoek een haemangioblastoom te zijn.

Bij later onderzoek van de oogen zag men, dat de dikke geslingerde vaten naar een zeer perifeer gelegen retina-angioom liepen en werd ook bij dezen patiënt de diagnose: ziekte van *v. Hippel* gesteld. Tevens bleek, dat de vader en een tante van dezen patiënt, die beide oogafwijkingen hadden, overleden waren onder verschijnselen van hersentumoren.

Het blijkt dus, dat er ruim vijftig gevallen van de ziekte van *v. Hippel* bekend zijn, zoodat er thans een vrij nauwkeurige beschrijving van het symptomcomplex mogelijk is.

De ziekte begint in het meerendeel van de gevallen op een leeftijd, gelegen tusschen 10 en 30 jaren. De verschijnselen, die meestal het eerst opvallen zijn de oogafwijkingen. Deze zijn immers gemakkelijk voor observatie toegankelijk, terwijl geringe afwijkingen reeds verschijnselen geven, die den patiënt naar den arts voeren. Hiernaast komen de symptomen van andere organen, voornamelijk van de kleine hersenen.

De verminderde visus is meest aanleiding, dat de patiënt zich onder behandeling stelt. Als beeld der beginnende ziekte, vinden we dan een paar wijde, geslingerde vaten, van geheel gelijke of bijna gelijke kleur, die zich naar een, meestal perifeer gelegen, geelrooden, tot rooden tumor begeven. Er vormen zich in den fundus nieuwe vaten, er treden anastomosen op, die soms weer nieuwe tumoren vormen. In de retina ontstaan witte tot gele vlekken, het netvlies wordt hier en daar opgeheven en er volgt tenslotte totale ablatio met blindheid. Dan voert secundair glaucoom meest tot enucleatie. De tumoren in andere organen geven, afgezien van de hersentumoren, als regel zeer weinig verschijnselen en worden toevallig bij de sectie gevonden.

De hersensymptomen zijn afhankelijk van de plaats waar de tumor gelegen is. Hierbij doet zich de eigenaardigheid voor, dat deze tumoren een sterke voorkeur voor de kleine

hersenen blijken te bezitten. Men vindt ze hier als kleine, donker gekleurde tumoren, gelegen in den wand van een cyste, die vaak vele malen grooter is dan de tumor zelf. De inhoud van de cysten is een geleiachtige tot waterdunne vloeistof, meest licht- tot donkergeel gekleurd.

In de groote hersenen zijn nooit tumoren gevonden, wel een enkele maal in het verlengde merg en in het ruggemerg.

Over den aard van de gevonden tumoren is veel verschil van meening geweest. Langzamerhand staat nu wel vast, vooral door de onderzoekingen van *Lindau* dat de gezwollen in het oog en in de hersenen hetzelfde karakter hebben en beide worden gevormd door bloedvaten, voornamelijk capillairen, zoodat ze gerekend moeten worden tot de angioblastomen.

Tenslotte blijkt herhaaldelijk, dat er familiäre tendenties aanwezig zijn.

ANGIOMEN IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL.

Uit het voorafgaande litteratuuroverzicht is gebleken, dat angiomen van de retina dikwijls gepaard gaan met verschijnselen van de zijde van het centrale zenuwstelsel. Deze verschijnselen wijzen op het bestaan van een tumor. In die gevallen van de ziekte van *v. Hippel*, waarbij sectie kon worden verricht, bleek de tumor te bestaan uit een capillair angioom. Een uitzondering hierop vormen slechts twee gevallen, n.l. dat van *Czermak*, waar een kleinhersencyste en dat van *Mulock-Houwer*, waar een cyste in het verlengde merg werd gevonden.

Daar echter de angiomen, zooals ze post mortem gevonden zijn, meestal in den wand van een cyste liggen en in verhouding tot de grootte van de cyste zeer klein zijn, moet misschien voor deze eenige twee uitzonderingen de mogelijkheid worden opengelaten, dat ook in den wand van deze cysten een zeer klein angioom aanwezig heeft kunnen zijn.

Bij het samentreffen van angiomen in hersenen en retina, komt het mij gewenscht voor, de nomenclatuur van *Lindau* te volgen. Hij spreekt, daar ook de retina ontogenetisch tot het centrale zenuwstelsel behoort, van „Angiomatosis des Centralnervensystems”. Evenwel worden, naast de angiomen in het centrale zenuwstelsel, bij velen nog allerlei andere tumoren en cysten in verschillende organen gevonden. De neiging tot tumorvorming is dus niet beperkt tot het zenuwstelsel. *Lindau* heeft getracht, eenige samenhang te vinden tusschen deze verschillende tumoren.

In zijn monographie over cysten in de kleine hersenen, heeft hij bij deze cysten 4 maal angiomatosis retinae, 19 maal angioom van de kleine hersenen, 5 maal angioom van de medulla oblongata, 4 maal ruggemergsangiomen en 3 maal

uitwendige angiomen gevonden. Hieronder vallen ook die gevallen van de ziekte van *v. Hippel*, die tot 1926 ter sectie waren gekomen.

Naast deze angiomen bestond 8 maal een cystenpankreas, niercysten werden 10 maal gevonden, hypernephromen 6 maal en 2 maal een tumor van de bijnier. Hij stelt zich voor, dat tijdens de ontwikkeling door een gestoord evenwicht tusschen zenuwweefsel en mesenchym, kiemen van dit laatste tusschen het zenuwweefsel in zouden komen te liggen en dat deze later oorzaak zouden worden van de vorming van angiomen. Ook de andere tumoren beschouwt hij als te zijn van mesenchymalen oorsprong. Zijn slotconclusie luidt: „Da nun die Vaskularisierung der Retina, die Aus-„bildung der Gefäßmesenchymplatte im Dache des vierten „Ventrikels und die gegenseitige Durchwachsung von Epithel „und Mesoderm im Pankreas für sämtliche Prozesse im „dritten Embryonalmonat erfolgt, und auch die Bildung von „Nierencysten im gleichen Zeitpunkt beschrieben ist, so ist „anzunehmen, dass die Balanzstörung in der Entwicklung „des Mesoderms, die der Grund für die Anlagebildung zu „Angiomatosis des Centralnervensystems zu sein scheint, „sich gerade im dritten Embryonalmonat geltend macht.”

Deze verklaring behoeft echter op sommige punten zeer zeker steun, vóór zij als juist kan worden aangenomen.

Over het samengaan van capillaire angiomen met syringomyelie, zwijgt *Lindau*. Toch ziet men dit herhaaldelijk.

In een statistiek van 15 hersenangiomen, vond *Schuback* 4 maal syringomyelie en op 8 capillaire angiomen van het ruggemerg 4 maal syringomyelie. Dit laat zich niet onderbrengen in de mesodermale theorie van *Lindau*, zoodat we ons nog niet kunnen verheugen in een verklaring, die de oplossing brengt van de vraag, waarom tezamen met de angiomatosis van het centrale zenuwstelsel, zoo herhaaldelijk in andere organen tumoren worden gevonden.

Het samengaan van angiomen in de retina met die in het centrale zenuwstelsel, gaf mij aanleiding eens na te gaan, hoe het was gesteld met het voorkomen van deze tumoren in de hersenen en in het ruggemerg. Immers, ook bij de

in het volgende hoofdstuk beschreven gevallen van de ziekte van *v. Hippel*, werd bij de sectie tweemaal een angioom in de kleine hersenen en eenmaal twee angiomen van het ruggemerg gevonden. In de litteratuur blijkt tot voor kort weinig aandacht aan de angiomen van het centrale zenuwstelsel te zijn geschonken. In „Die Lehre von den Geschwülsten” van *M. Borst*, uitgave 1902, worden ze niet genoemd. In het leerboek der pathologische anatomie van *H. Ribbert* (1911) worden ze even aangestipt. In „Neoplastic diseases” van *James Ewing* (1922) vindt men er enkele regels aan gewijd. Op pag. 232 zegt hij, dat angiomen in de hersenen voorkomen en noemt hij enkele beschreven gevallen; op pag. 441 worden de angiomen van het ruggemerg vermeld als een weinig voorkomende, meestal nog in de vliezen gelegen benigne vorm van vaatwoekering.

Pas in de laatste jaren kunnen de angiomen van het centrale zenuwstelsel zich in meerdere belangstelling verheugen en zijn er belangrijke mededeelingen verschenen (*E. Lechner, Lindau, Cushing and Bailey, Dandy, Globus and Doshay*).

Ellen Lechner geeft in 1922 een statistiek van 56 gevallen van hersenangiomen. Zij volgt daarbij de bekende indeeling in de drie hoofdvormen: angioma simplex, angioma racemosum en angioma cavernosum. Het angioma simplex noemt zij van weinig belang, omdat het zoo goed als nooit klinische verschijnselen geeft en wanneer het aanwezig is, meest als „Nebenfund”, in den vorm van een kleinen rooden haard, in de hersensubstantie wordt gevonden.

In haar casuïstiek komt ook geen enkel angioma simplex voor. Alle 56 gevallen bestaan, met uitzondering van 2, waarbij de diagnose angioma zonder verdere aanduiding wordt gegeven, uit het caverneuze of racemeuze type. Hierbij doet zich de eigenaardigheid voor, dat van deze angiomen 51 in de groote hersenen zijn gelegen, 3 in de kleine hersenen, 2 in de pons. Op één geval na zijn het solitaire tumoren. Uit deze statistiek volgt dus, dat het angioma cavernosum en het angioma racemosum zoo goed als uitsluitend in de groote hersenen voorkomen en dat deze beide niet multipel optreden.

Bij *Lindau* vinden we in het hoofdstuk „Cysten mit einem Angiom in der Wand”, 16 gevallen, waarbij een angioom werd gevonden. Deze moeten alle worden gerekend tot de capillaire angiomen. Zij liggen alle in de kleine hersenen.

De capillaire angiomen van de kleine hersenen gaan somtijds gepaard met angiomen van het ruggemerg of van de retina, zoodat zij in hun optreden dikwijls multipel zijn.

Verder noemt hij nog een zeer klein angioom (Newmark 1915), zonder cystenvorming, in het cerebellum, dat ook tot het capillaire type moet worden gerekend en twee gevallen van hemzelf, waarvan het eene gedeeltelijk capillair, gedeeltelijk caverneus is.

In de litteratuur vond *Lindau* nog 24 gevallen van cysten in de kleine hersenen, waarvan de wand een capillair angioom bevatte. *Lindau* beschikte dus over 40 gevallen van capillair angioom. Deze lagen alle in de kleine hersenen en in den wand van een cyste.

Een uitzondering vormden 2 caverneuze angiomen, die in de kleine hersenen lagen en geen cyste hadden gevormd. Bovendien werden door hem uit de litteratuur 10 gevallen van angioom van het verlengde merg en 10 gevallen van angioom van het ruggemerg bijeengebracht. Over den aard van deze angiomen wordt weinig vermeld.

In de groote hersenen heeft *Lindau* geen capillaire angiomen gevonden.

Het vorige jaar hebben *Cushing* en *Bailey* een overzicht gegeven van al de hersentumoren, die tot Maart 1928 in de kliniek van *Cushing* geopereerd en histologisch onderzocht waren. In hun statistiek van 1522 hersentumoren vinden zij slechts 29 angiomen, dus nog geen 2 procent.

Hierbij bleek, dat de vroeger vaak gestelde diagnose, glioom, wel sterk de overhand behield, maar dat bij deze diagnose enkele gevallen waren ondergebracht, die bij nauwkeuriger onderzoek tot de angiomen gerekend moesten worden. Dit is, volgens hen, een van de oorzaken, dat men angiomen nog minder vaak heeft ontdekt dan overeenkomt met hun, vrij zeldzame, aanwezigheid in de hersenen.

De verdeeling van deze angiomen over de verschillende

soorten blijkt uit het door *Cushing* en *Bailey* gegeven overzicht, dat ik hier laat volgen.

Bloodvessel Tumors	29
A. Vascular malformations	16
Teleangiectasis	1
Angioma venosum	6
(all diagnosed by inspection only)	
Angioma arteriale	9
(8 diagnosed by inspection and bruit)	
B. Hemangioblastomas	13
Cystic	7
Capillary	3
Cellular	2
Cavernous	2
Solid	4
Capillary	1
Cellular	2
Cavernous	1

De verdeeling van deze angiomen over het centrale zenuwstelsel, blijkt te leiden tot de volgende localisatie.

Van de „vascular malformations” zijn 14 gelegen in de groote hersenen, één angioma arteriale is gelegen in de kleine hersenen, het angioma teleangiectaticum ook. Dus het eenige capillaire type van deze groep lag in de kleine hersenen, de 15 veneuze en arterieele angiomen lagen, op één na, in de groote hersenen.

De groep van de hemangioblastomas bevindt zich in de kleine hersenen. Van deze 11 behooren 8 tot het capillaire type en 3 tot het caverneuze.

Bij deze statistiek valt op, het geringe percentage haemangiomen en hun eigenaardige verdeeling, die sterke overeenkomst heeft met die in de statistiek van *Ellen Lechner* en van *Lindau*.

Angiomata van het ruggemerg komen volgens hen ook vrij zelden voor. Van de oudere, in de litteratuur genoemde gevallen, is de aard meestal onzeker. De uit de nieuwste mededeelingen bekend geworden gevallen, bestaan uitsluitend uit angiomata venosa, van de groep „vascular malformations.”

Deze laatste bewering is evenwel niet geheel juist, daar in de litteratuur wel eenige angiomen van het capillaire type medegedeeld zijn.

Voor zoover ik heb kunnen nagaan, heeft *K. Koch* (1913) een geval gepubliceerd, waarbij twee capillaire angiomen met cystenvorming in het ruggemerg werden gevonden, wordt in een mededeeling van *Berblinger-Heine* (1922) een capillair angioom van het verlengde merg beschreven en vermelden in 1927 *Lindau*, *Wohlwill* en *Schuback*, capillaire angiomen van het ruggemerg, terwijl in het geval *P. S.*, dat in het volgende hoofdstuk wordt beschreven, ook twee capillaire angiomen in het ruggemerg zijn gevonden.

Voegen we hierbij de gevallen door *Globus* en *Doshay*, in hun artikel van Maart 1928 medegedeeld, dan blijkt, dat naast de bovengenoemden, door hen nog 8 intramedullaire angiomen bijeengezocht zijn. Van deze zouden 7 het caverneuze type vertoonen en één een angiosarcoom zijn.

Het, uit dicht opeen gelegen capillairen bestaande angioma simplex, is volgens hen van geen belang bij de beschrijving van de bloedvaattumoren in het ruggemerg, daar dit „zelden zoo ooit” voorkomt.

Leggen we hiernaast nog het in 1928 verschenen artikel van *Dandy*, dan vinden we, dat op zijn serie van 600 hersentumoren $\pm$ 5 procent gezwollen zijn, uitgaande van de bloedvaten. Hieronder zijn 11 vaatanomaliën, uitgaande van de vaten van de hersenen (7) of van die van de dura (4).

Van de 8 als plexus venosus beschreven tumoren liggen er 4 in de groote hersenen en 4 in het ruggemerg (op een serie van 75 ruggemergstumoren).

Ook vond hij 7 gevallen van cysten met een angioom in den wand. Deze angiomen waren van hetzelfde type, als door *Lindau* zijn beschreven, zij lagen alle in de kleine hersenen. Behalve de gevallen van *Lindau*, vond hij in de litteratuur nog 7 gevallen van cysten met een angioom. Hieronder waren er 4, die in de groote hersenen lagen en dus een uitzondering vormen op de door *Lindau* genoemde serie van 40, die uitsluitend in de kleine hersenen waren gelegen.

De caverneuze angiomen kwamen 5 maal in zijn serie voor. Samen met de 44 gevallen, die hij uit de litteratuur bijeengezocht heeft en waarvan in 9 gevallen meerdere angiomen bij een patiënt werden gevonden, kon hij 65 caverneuze angiomen bijeenbrengen. Hiervan lagen 43 in de groote en 8 in de kleine hersenen, terwijl er 14 in het verlengde merg en in den vierden ventrikel lagen.

Ook hier vinden we dus, dat het angioma plexiforme uitsluitend in de groote hersenen en in het ruggemerg voorkomt, dat het capillaire angioom bijna uitsluitend in de kleine hersenen ligt en dat het caverneuze angioom in beide kan voorkomen, hoewel in deze serie overwegend in de groote hersenen.

Uit deze publicaties van de laatste jaren blijkt dus, dat de angiomen in de hersenen toch vaker voorkomen dan tot voor kort werd gedacht.

De voornaamste reden hiervoor, ligt, volgens *Dandy* en *Cushing* hierin, dat de vaattumoren meestal voor gliomen zijn gehouden, zooals ook bleek bij de revisie van hun hersentumoren.

Hoewel het aantal beschreven vaatgezwollen nog betrekkelijk gering is, kwam in de verschillende series vrij duidelijk naar voren een praedilectie van de verschillende vormen van angiomen voor bepaalde gedeelten van de hersenen. Nemen we de resultaten van de bovengenoemde onderzoekers samen, dan vinden we, dat het angioma plexiforme zoo goed als uitsluitend in de groote hersenen en in het ruggemerg is gevonden, dat het angioma capillaire bijna uitsluitend in de kleine hersenen en in het ruggemerg gezien is en dat het angioma cavernosum zoowel in de groote hersenen als in het ruggemerg en de kleine hersenen zich voordoet, echter met een uitgesproken voorkeur voor de groote hersenen.

BESCHRIJVING DER GEVALLEN UIT DE GRONINGSCH E KLINIEKEN.

Nadat in het eerste hoofdstuk een overzicht is gegeven van de tot heden bekend geworden gevallen van de ziekte van *v. Hippel*, met uitzondering van de Groningsche familie S., is het mijn bedoeling, in dit hoofdstuk deze familie, die meerdere, aan bovengenoemde ziekte lijdende personen heeft opgeleverd, te bespreken.

Reeds in 1920 verscheen een artikel van *Tresling*, uit de kliniek van *Rochat*, over deze familie; in 1927 volgde een uitgebreider monografie van *Rochat* zelf. *Tresling* kon wijzen op twee gevallen, de beide broers H. S. en P. S., bij wie een angiomatosis retinae kon worden vastgesteld. Beide patiënten vertoonden toen geen andere afwijkingen. Een broeder van deze patiënten had een hersentumor, was blind tengevolge van opticus atrofie.

Als 7 jaren later *Rochat* een vervolg op deze beschrijving geeft, blijkt er in deze familie, in de volgende generatie een nieuw geval v. d. L. voor te komen. Hij kan dan, naast dit nieuwe geval, waarvan één oog ook Pathologisch-Anatomisch door hem onderzocht en beschreven werd, wijzen op het verloop dat de ziekte van H. S. en van P. S. had genomen. De toestand van P. S. was verergerd. Er was een ablatio retinae opgetreden van het linkeroog. H. S. was, onder het optreden van hersenverschijnselen, in de Psychiatrische-Neurologische kliniek van *Wiersma* te Groningen overleden. Ook bij hem was ablatio retinae gevolgd. Bij obductie werd een cerebellair cyste gevonden. In den wand van deze cyste lag een angioom. De tumoren in het rechter oog bleken ook angiomen te zijn.

In de kliniek van *Wiersma* was ook opgenomen geweest een broer van deze patiënten, M. S., bij wien de diagnose hersentumor gesteld werd, terwijl dit jaar in deze kliniek P. S. is overleden. Daar de sectie van P. S. in het Pathologisch-Anatomisch Instituut van *Deelman* belangrijke vondsten heeft opgeleverd, bestond er aanleiding dit geval te beschrijven en hierbij tevens een overzicht van alle, in deze familie voorkomende afwijkingen, die met de ziekte van v. *Hippel* in verband zouden kunnen staan, te beschrijven.

Uit de familieanamnese bleek, dat van H. S. en M. S. de grootvader (van vader's kant) op 93 jarigen leeftijd was overleden. Hij was altijd gezond geweest. De grootmoeder (van vader's kant) bereikte een ouderdom van 70 jaar en stierf aan een „borstkwaal”. De grootvader (van moeder's kant) is jong overleden; de oorzaak was niet bekend. De grootmoeder (van moeder's kant) overleed op 86 jarigen leeftijd aan een „nierziekte”. De vader van H. S. en M. S. stierf toen hij 59 jaar was aan een „hartkwaal”. De moeder, S. B., is in 1897 op 28-jarigen leeftijd overleden in het toenmalige ziekenhuis te Groningen. Helaas was haar ziektegeschiedenis onvindbaar, dus moest ik mij tevreden stellen met enkele korte aantekeningen, die echter zeer belangrijk bleken.

In een polikliniekboek van 1897 staat op 30 Juni: Vr. S., 28 jaar, anamnese hoofdpijn, soms braken, overgehouden na een bevalling; status praesens geen organische afwijkingen, pols 140.

In een kliniekboek der interne afdeling van datzelfde jaar vond ik: Vr. S. 28 jaar, opname 17 Aug. 1897, overleden 30 Aug. 1897. Diagnose: Tumor cerebelli. Uit de familie-anamnese blijkt nog, dat zij 8 maanden tevoren, toen zij 4 maanden gravida was, is gevallen. Sedert was zij nooit meer „geheel goed”.

Uit dit huwelijk zijn 7 kinderen geboren, waarvan een meisje, op den leeftijd van een paar maanden is gestorven; de oorzaak is niet meer bekend. Een jongen is tengevolge van een ongeval overleden.

Een broer, van wien verder niets bekend is, is indertijd

naar Amerika vertrokken. Hij was toen gezond, kon goed zien. Voor onderzoek beschikken we dus nog over P. S., H. S., M. S. en een zuster van deze patiënten, M. S., gehuwd met v. d. L. Deze zuster is gezond, bij haar zijn in de Oogheelkundige Kliniek alhier geen oogafwijkingen gevonden, terwijl een neurologisch onderzoek evenmin resultaten opleverde.

Een dochter van P. S. (2 jaar), de zeven kinderen van H. S. (van 3 tot 15 jaar) zijn alle gezond en hebben een normale retina. Bij de acht kinderen van M. S. v. d. L. bleek de oudste, die nu 18 jaar oud is, te lijden aan angiomatosis retinae — dit geval is beschreven door *Rochat* in 1927 —, neurologische afwijkingen werden tot heden (1929) bij dezen jongen niet gevonden. De andere 7 kinderen zijn gezond. Oogheelkundig onderzoek toonde normale retinae.

In deze familie vinden we dus, in drie generaties, vier gevallen van hersentumoren en drie van angiomatosis retinae. Daar de derde generatie thans nog uit zeer jeugdige personen bestaat, is het niet onmogelijk, dat in deze familie nog meer gevallen aan het licht zullen komen.

Gaan we de ziektegeschiedenissen van deze vijf gevallen na, dan valt over S. B. niet meer te zeggen dan boven is geschied.

In 1919 volgt de opname van M. S. in de Neurologische Kliniek alhier. Hij was toen 22 jaar oud. Hij is het jongste kind, 9 maanden voor het overlijden der moeder geboren. De jongen was op school achterlijk, kon geen vak leren. Op 20 jarigen leeftijd traden toevallen op, bij opname ongeveer eens in de 2 weken, vroeger vaker. De aanvallen beginnen met het naar rechts draaien van het hoofd, daarna wordt de jongen bewusteloos, hij krijgt convulsies in armen en beenen, bijt op de tong, laat urine en ontlasting lopen. Langzaam komt hij weer bij, heeft dan hoofdpijn, is suf en verward. Hij is in den laatsten tijd langzaam geworden, heeft driftbuien en is egoïst. Bij het gewone somatisch onderzoek worden bij hem geen afwijkingen gevonden. Het neurologisch onderzoek gaf de volgende bijzonderheden: de visus was sterk afgenomen, L. en R. $\frac{1}{3}$, er bestond rechts-

zijdige hemianopsie, de pupillen reageerden traag, de rechter facialis bleef in zijn geheel iets achter. De overige hersenzenuwen waren intact. De buik- en cremasterreflexen waren beiderzijds aanwezig en gelijk. Van de armen was de stand goed; de actieve en passieve bewegingen waren niet beperkt. De kracht was rechts iets afgenomen, er was geen atrofie, de reflexen waren aanwezig en rechts en links gelijk, er bestond geen ataxie.

Van de beenen was de stand goed, de actieve en passieve bewegingen waren mogelijk. De kracht was rechts gelijk aan links, er was geen atrofie, de knie- en Achillespeesreflexen waren rechts hoger dan links, rechts bestond pseudovoetklonus. De voetzoolreflexen waren normaal, er bestond geen Babinsky, er was geen ataxie, geen Romberg en geen asynergie cerebelleuse. De diagnose werd gesteld op hersentumor links achter, vermoedelijk in de buurt van de cuneus. Den 17^{en} December 1919 verrichtte *Koch* schedeltrepanatie links achter, er werd geen tumor gevonden.

Hierna verminderden de klachten over hoofdpijn, de blindheid bleef, ook de epileptiforme toevallen bleven van tijd tot tijd optreden. Er vormde zich een prolaps in de trepanatieopening. In Augustus 1920 vertrok de patiënt en werd opgenomen in een blindeninrichting, waar hij nog verblijf houdt.

Door bemiddeling van *v. Erp Taalman Kip* ontving ik een beschrijving van zijn tegenwoordigen toestand. Bij M. S., die volkomen blind is, vinden we een paar krijtwitte, volkomen atrofische papillen, in een overigens waarschijnlijk geheel normalen fundus. In de uiterste periferie zijn zoowel rechts als links een paar verdacht uitziende plekken, waarvan evenwel met eenige zekerheid geen angiomen zijn te maken.

Aan het achterhoofd bestaat een zeer sterke prolaps. Nog steeds klaagt M. S. over hoofdpijn. Er bestaat strabismus divergens, de oogbewegingen echter zijn niet beperkt. Bij zien naar links treedt nystagmus op. De pupillen reageeren niet op licht. Beiderzijds bestaat een lichte protrusio bulbi. De corneareflex is rechts afwezig, links zwak. Er is een

lichte parese van de rechter n. facialis van het centrale type. Verder is er een duidelijke paraphasie, blijkbaar in hoofdzaak motorisch. De rechter arm is paretisch, de tonus en de reflexen van dezen arm zijn hooger dan links. Links is een tremor aanwezig.

De buik- en de cremasterreflexen ontbreken rechts, zijn links normaal.

Het rechterbeen is paretisch, de tonus en de reflexen zijn rechts hooger dan links. Rechts bestaat Babinsky, links niet. Er is een tremor van het linkerbeen. Stoornissen in de sensibiteit en in het diepe gevoel bestaan niet. De patiënt kan zich zonder steun tot zittende houding oprichten. Hij kan met moeite staan, niet lopen. Deze loopstoornis maakt niet den indruk van te berusten op een cerebellaire ataxie. Het gemak, waarmee de patiënt gaat zitten, is hiermee ook niet in overeenstemming.

De verschijnselen, zooals ze zich thans voordoen, wijzen meer op een localisatie van den tumor in de voorste centraalwindingen. De bestaande oogafwijkingen wettigen niet de diagnose angiomatosis retinae.

In 1926 werd in de kliniek van *Wiersma* H. S. opgenomen. Den 6den April, bij zijn opname, was hij 34 jaar oud. Hij is het vierde kind; zijn jeugd levert geen bijzonderheden. Er bestaat geen alcoholmisbruik, geen venerische infectie in confesso. De Wassermannreactie van het bloed is negatief.

Sedert 6 jaren is de patiënt blind aan het linkeroog. Uit de ziektegeschiedenis van de Inrichting voor Ooglijders (*Rochat*) te Groningen, waar hij sedert 1916 onder behandeling was, blijkt, dat in dat jaar aan zijn oogen geen afwijkingen werden gevonden, dat de visus, zoowel als de fundus geheel normaal waren. In 1919 kwam hij terug, omdat hij in den laatsten tijd minder goed zag. Van het rechteroog bleken visus en fundus normaal. De visus van het linker oog was 2/60 f. Uitwendig was het oog normaal, de media waren helder. De fundus bood een zeer karakteristiek beeld. Zoowel naar boven als naar onder liep een sterk geslingerd, en vooral in het perifere gedeelte sterk verwijd arterie- en venepaar. Deze verdwijnen elk in een

rooden tumor; de grootste, onder gelegen, was ongeveer twee papillen groot en promineerde 8—9 D. Om de papil en in de maculastreek lagen talrijke retinitische haardjes en versche kleine bloedingen. Arteriën en venen vertoonden verscheiden anastomosen.

In den loop van dat jaar werden de vaten dikker en meer geslingerd. De netvlieshaarden breidden zich uit, in de maculastreek ontstond een groote sterfiguur (fig. 1).



Intr. v. Oogl.

FIG. 1.

De patiënt klaagde over hoofdpijn. Er werden geen verdere afwijkingen bij hem gevonden, behalve een hydrocele test. sin. en een spermatocoele.

Bij zijn opname in de Neurologische Kliniek in 1926, zegt de patiënt, dat hij reeds sedert 11 jaren aanvallen van hoofdpijn heeft. Deze zijn soms zeer heftig en zijn de laatste 5 weken veel erger geworden. Hij heeft bijna voortdurend hoofdpijn. In de laatste week braakt hij een paar maal en is hij ook duizelig. Hij is niet bewusteloos geweest en heeft geen toevallen gehad.

Mictie en defaecatie zijn ongestoord. De pols is 60. Bij

somatisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden, behalve de twee bovengenoemde cysten. Het neurologisch onderzoek levert meer op. Het rechter os parietale en temporale is erg pijnlijk bij druk, ook bij percussie wordt hier pijn aangegeven. De visus is rechts normaal, links = 0. In den rechter fundus is de papilla n. opt. wazig en zijn de vaten sterk geïnjicieerd, de linker fundus is onzichtbaar door ablatio retinae. De oogbewegingen zijn goed, bij convergentie blijft het linker oog achter. Er bestaat een licht horizontaal nystagmus. Het gehoor is rechts en links afgenomen, er bestaat geen miswijzen (*Barany*). Het hoofd helt iets naar links over. Correctie uit dezen stand is mogelijk, doch pijnlijk. Er bestaat geen nekstijfheid. De overige hersenzenuwen zijn intact.

Aan den romp zijn geen afwijkingen. De buik- en cremasterreflexen zijn aanwezig.

Aan de armen worden geen afwijkingen gevonden, evenmin aan de beenen; hier zijn de reflexen wat levendig. De sensibiliteit, ook de diepere, is ongestoord. De topognose en de stereognose zijn goed.

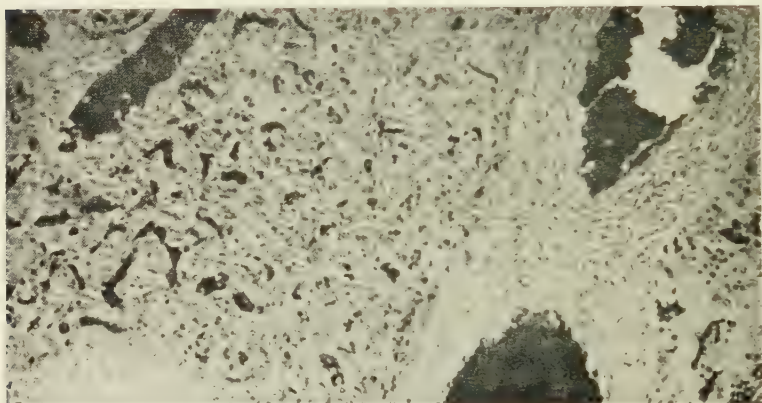
De gang is normaal, er bestaat geen Romberg.

Tijdens de observatie van den patiënt ontwikkelen zich meerdere symptomen van hersentumor. De gang begint iets af te wijken naar links, het pallatum molle gaat afhangen, de uvula hangt dan naar links, de vinger-neusproef wordt onzeker, er ontwikkelt zich een dysdiadochokinese aan den linkerkant, Romberg wordt duidelijk, de stuwingspapil meer uitgesproken. De spraak wordt scandeerend. De hoofdpijnen worden steeds heftiger. In tegenstelling met de op 8/4-'26 genomen X-foto, die geen afwijkingen te zien gaf, is nu, 5/5-'26 het dorsum sellae duidelijk aangevreten. Met de diagnose tumor cerebri, waarschijnlijk achterste schedelgroef, echter op de X-foto aanvreting van het dorsum sellae, wordt de patiënt naar de chirurgische afdeling (*Koch*) overgebracht (11/5-'26).

Bij de operatie wordt de tumor niet gevonden. Na terugkomst in de Neurologische Kliniek wordt de patiënt bestraald. De hoofdpijnen worden weer zeer heftig en den 28/8-'26 succombeert H. S. aan een pneumonie.

Bij de obductie wordt gevonden een cyste in het linker cerebellum, angiomatosis retinae, een hydrocele testis, een spermatocele, een hydronephrosis sin., bronchopneumonie van de rechter onderkwab en beiderzijds een adhaesive fibrreuse pleuritis.

Door de welwillendheid van *Deelman* en *Rochat*, was ik in de gelegenheid de praeparaten van dezen patiënt door te zien. Aan deze praeparaten en aan de in 1927 van *Rochat* verschenen mededeeling ontleen ik de volgende beschrijving:



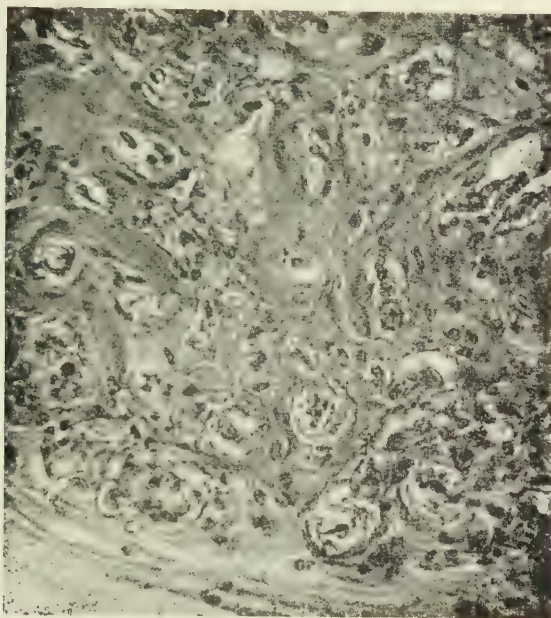
Inr. v. Oogl.

FIG. 2.

Het linker oog bevat, naast een duidelijke stuwingspapil, geen belangrijke afwijkingen. In het rechter oog vinden we, in de losgelaten retina, die plaatselijk sterk verdikt is, eenige grootere en kleinere tumoren. Het achterste gedeelte van de verdikte retina, dicht bij den n. opticus, bevat een groote cyste. Hier ligt een beenplaat tegen de chorioidea. Bezieet men de tumoren microscopisch, dan blijken zij alle uit sterk gewoekerde capillairen te bestaan, waartusschen enkele bindweefselcellen. Het beeld, dat deze capillairkluwens bieden, is echter niet overal gelijk. Er zijn plaatsen, waar duidelijk dicht dooreengewonden hyperplastische capillairen, met bloed gevuld liggen [bijzonder fraai in ijzer-aluin-haematine praeparaten waarin de roode bloedlichaampjes zwart gekleurd zijn (fig. 2);

zijn (fig. 2)]; op andere plaatsen ziet men sterke hyaline degeneratie tusschen de minder opeengedrongen capillairen (fig. 3).

Nog weer verder ziet men de endotheelcellen zoo dicht opeen liggen, dat de vaatlumina platgedrukt zijn en deze vaak geen bloed meer bevatten, zoodat een capillaire



Inr. v. Oogl.

FIG. 3.

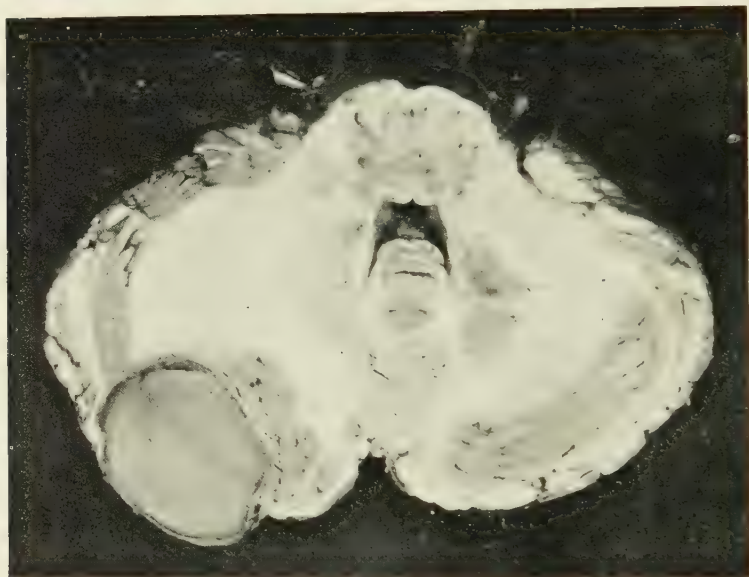
structuur moeilijk wordt te onderkennen en de tumor op het eerste gezicht schijnt te bestaan uit een massa gezwollen endotheelcellen. Bij nauwkeurige beschouwing blijken evenwel talloze zeer fijne capillairen aanwezig te zijn. Aan den rand van deze tumoren ziet men uitloopers, uit endotheelcellen bestaande, in de omgeving dringen. In de meeste van deze uitloopers zijn duidelijk capillaire ruimten te onderscheiden.

De cyste (fig. 4) in de kleine hersenen, is in de linker hemisfeer, links achter, gedeeltelijk aan de oppervlakte

gelegen. Zij is ongeveer zoo groot als een walnoot en bevat een geleiachtig vocht.

In den naar voren gelegen wand bevindt zich een eenigszins grijsbruine plek, die uit een promineerende tumormassa bestaat.

Het microscopisch onderzoek doet zien, dat de cystewand niet met epitheel is bekleed. Slechts enkele bindweefsel-



P. A. Lab.

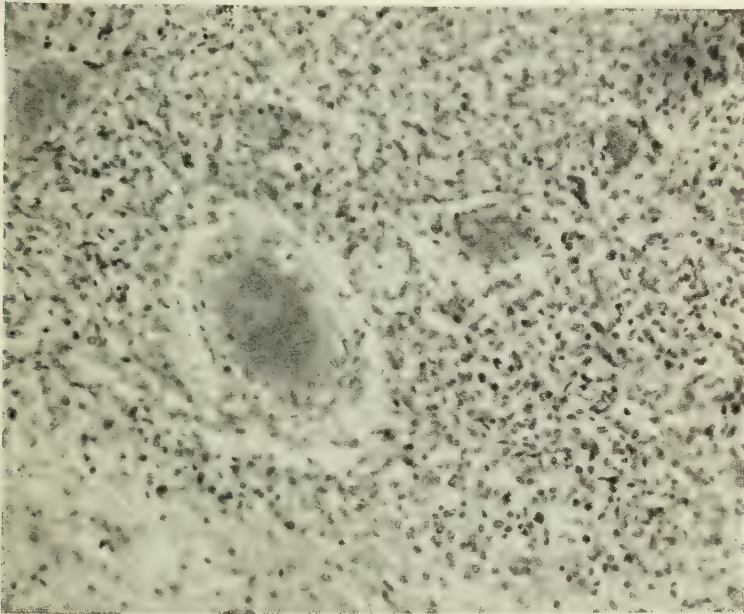
FIG. 4.

cellen scheiden het hersenweefsel van het lumen der cyste. Het beeld van den tumor is dat van een angioom (fig. 5) met zeer dicht opeen gelegen capillairen, over het algemeen dichter dan de angiomen van het oog. In de massa's endotheelcellen ziet men vaten van allerlei afmetingen, zoowel van het veneuse, als van het arterieële type, en hier en daar hyaline degeneratie. Op sommige plaatsen vindt men vocht-oophoopingën naast de vaten. Door het geheele praeparaat verspreid, ziet men enkele bindweefselcellen.

Bij dezen patiënt kon de diagnose, ziekte van *v. Hippel*, met een tumor in de achterste schedelgroef, anatomisch be-

vestigd worden. De tumoren in het oog bleken angiomen te zijn, gliawoekering werd niet in grootere mate gevonden dan men gewoonlijk bij een ablatio retinae vindt. De hersen-tumor was een kleinehersen-cyste, in den wand waarvan een angioom was gelegen.

In December 1926 kwam v. d. L. in behandeling in de Inrichting voor Ooglijders te Groningen, omdat hij aan het

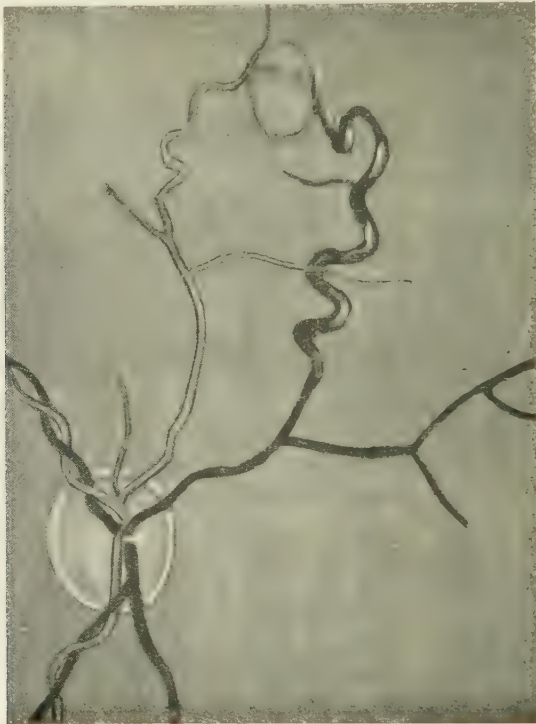


P. A. Lab.

FIG. 5.

rechter oog blind was geworden. Deze blindheid was in den loop van de laatste 4 jaren ontstaan. Bij onderzoek zijn aan het rechteroog uitwendig geen afwijkingen te zien. Bij sterk verwijde pupil blijkt er een ablatio retinae totalis te bestaan. Aan de periferie, geheel boven, nog juist even zichtbaar, ligt een langwerpige, roode, iets naar voren springende massa. Doordat het netvlies doorschijnend is, zijn de retinavaten duidelijk te volgen. Twee van deze begeven zich naar den tumor. Van het linker oog is de visus 6/6. Uitwendig zijn ook aan dit oog geen afwijkingen zichtbaar.

In den fundus, onder-temporaal ligt een bleekroode, scherp omlinjnde, ronde tumor, bijna ter grootte van een papil. Een geslingerd, verwijd arterie- en venepaar begeeft zich naar deze plaats en verdwijnt in of onder dezen tumor. Overigens



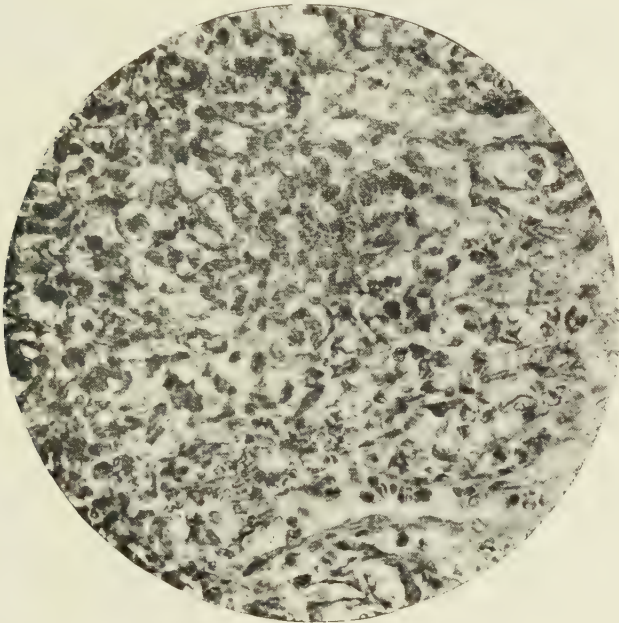
Inr. v. Oogl.

FIG. 6.

is in den fundus geen enkele afwijking te vinden. Van dit beginstadium is door *Rochat* een teekening vervaardigd (fig. 6).

Het rechter oog wordt geëcnucleëerd. Bij microscopisch onderzoek blijkt er een totale ablatio retinae te bestaan. In het losgelaten netvlies liggen een tumormassa en enkele cysten. Bij sterke vergrooting zien we, dat de tumor bestaat uit capillaire angiomen, gelegen in gliëus gedegeneerd retinaweefsel.

De capillairen liggen dicht opeengedrongen, zoodat hun lumen vaak dichtgedrukt is. Hier en daar bevatten zij duidelijk bloedlichaampjes. Ook vallen overlangsche en dwarse doorsneden van grootere vaten op en ziet men plaatsen, waar vocht is uitgetreden (fig. 7).



Inr. v. Oogl.

FIG. 7.

Over het algemeen zijn de tumoren vrij scherp begrensd, maar op sommige plaatsen gaan uitloopers, van meestal lumenhoudende vaatspruiten, in het omgevende weefsel.

Sedert is deze jongen onder contrôle gebleven. Het linker oog heeft tot nu toe weinig verandering ondergaan. De tumor is gelijk gebleven, de vaten zijn wellicht iets dikker geworden en zijn iets meer geslingerd. Overigens vertoont de retina geen enkele afwijking.

Bij een neurologisch onderzoek in 1929 heb ik bij dezen jongen geen enkel verschijnsel kunnen vinden, dat wees op het bestaan van een hersentumor. Wel klaagt hij sedert zijn

15de jaar over hoofdpijn. Deze is na de enucleatie aanmerkelijk verbeterd, niet geheel verdwenen.

Bij v. d. L. hebben we dus een dubbelzijdige angiomatosis retinae. De angiomatosis van het rechter oog is anatomisch vastgesteld. De tumor in het linkeroog geeft een fraai beeld van een beginstadium, waarin nog geen enkele verdere retina-verandering valt te constateeren.

Tenslotte komen we aan den vierden patiënt, P. S., die den 27 December 1928 in de neurologische kliniek werd opgenomen. Hij was toen 34 jaar.

De familieanamnese levert, behalve het bovengenoemde, geen bijzonders meer op.

Vóór zijn schoolleeftijd is de patiënt altijd gezond geweest, heeft toen een schedeltrauma gehad. Op school kon hij moeilijk meekomen, hij heeft tijdens zijn schooljaren mazelen en roodvonk gehad. Overigens is hij nooit ziek geweest. Sinds zijn 7de jaar klaagt hij over hoofdpijn. In 1919 begon hij minder goed te zien, zag soms dubbel.

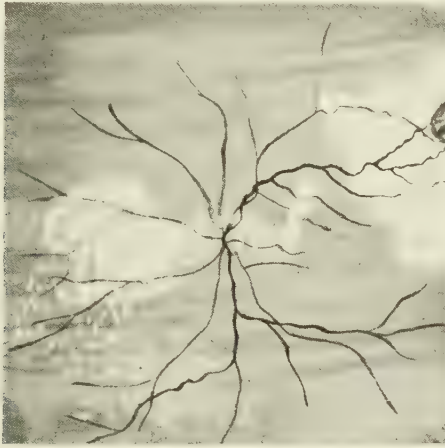
In de Inrichting voor Ooglijders bleek de visus in 1919 rechts 6/6, in den fundus waren geen afwijkingen. Links was de visus 1/60, de papilla n. opt. was wat wazig aan den bovenkant en was daar begrensd door een grooten witten haard, die zich over een groot deel van de retina uitstreckte. Ook verder naar boven lag een grijs-wit veld; geheel perifeer lag in dit veld een roode, scherp begrensde tumor, waarheen geslingerde vaten gingen, die wijder waren dan normaal. De toen door *Tresling* vervaardigde teekening geef ik in fig. 8 weer.

Uitwendig vertoonden beide oogen geen afwijkingen. (In 1914 was de gezichtsscherpte van beide oogen 6/6 en waren de fundi normaal). Verder werd geen enkele afwijking bij den patiënt gevonden, ook niet bij intern onderzoek. *Wassermann* was negatief. De diagnose werd door *Rochat* gesteld op angiomatosis retinae (v. *Hippel*).

In 1926 kwam P. S. in de Inrichting voor Ooglijders terug en bleek het linker oog blind door een ablatio retinae, het andere oog was geheel goed.

Bij de opname in de Neurologische Kliniek deelt hij mede,

dat zijn hoofdpijn, voornamelijk in het achterhoofd, in de laatste jaren toegenomen is. De pijn werd heftiger en ging vaak gepaard met suizen in het hoofd. Soms braakte hij tijdens de aanvallen van hoofdpijn. Sinds September 1928 gaat het lopen minder goed, patiënt slingert. Hij heeft nooit toevallen gehad, is wel veel duizelig, heeft vaak een gevoel alsof hij zal flauw vallen. Hij slaapt vrij goed, eet goed. De ontlasting en urineloozing zijn ongestoord. In den laatsten tijd heeft hij een „doof” gevoel in den 3den,



Inr. v. Oogl.

FIG. 8.

4den en 5den vinger van de linkerhand, terwijl zijn hoofdpijn ondragelijk is geworden. Soms is hij wat verward, hij voelt zich ziek en lusteloos. Bij het lichamelijk onderzoek worden weinig afwijkingen gevonden. De pols is 60, de ademhaling 18.

In de pulmones worden geen afwijkingen gevonden. De percussiefiguur van het hart is iets vergroot (een vinger breed buiten de parasternaal lijn). Aan de punt is een licht systolisch soufflé te hooren. De leverrand is papabel, glad.

Het neurologisch onderzoek bij binnenkomst levert de volgende verschijnselen: De schedel is overal pijnlijk wanneer hij beklopt wordt. De reuk is beiderzijds gelijk. De

visus van het linker oog is 0, er is een ablatio retinae, atrofia iridis, seclusio pupillae. De visus van het rechter oog is 5/36. de pupil is rond, centrisch, reageert op licht. In den fundus zien we een stuwingspapil en retina bloedinkjes om den papil en langs de vaten. Het gezichtsveld rechts is normaal. De oogspelen zijn gelijk, de oogbollen liggen even diep, de oogbewegingen zijn alle mogelijk, de convergentiereflex is rechts aanwezig, links niet. Bij zien naar rechts bestaat nystagmus. De kauwspieren worden links iets minder sterk gecontraheerd dan rechts. De cornea-reflex is links en rechts aanwezig. De n. facialis is niet gestoord, het gehoor is goed. Barany wordt rechts goed uitgevoerd, links bestaat gering miswijzen naar rechts. Aan de andere hersenzenuwen zijn geen afwijkingen gevonden.

De buikreflex ontbreekt links, de cremasterreflex links is zeer laag. De stand, de actieve en passieve bewegelijkheid van de armen is goed. De kracht is links geringer dan rechts. Links bestaat een atrofie van de kleine handspieren, voornamelijk van de muis van den duim. Er is geen verhoogde tonus, geen ataxie, geen tremor, geen adiadochokinese. De stand, de actieve en passieve beweging van de beenen is goed. De kracht is links geringer dan rechts, er is geen atrofie, de tonus is normaal. De patellairreflexen zijn links en rechts aanwezig, de Achillespeesreflexen zijn niet op te wekken, er is links Babinsky. Rechts is een lichte ataxie. De sensibiliteit is niet gestoord, behalve de paraesthesien aan de linkerhand. De diepe sensibiliteit is goed, de topognose en stereognose ook. Romberg is positief. De patiënt valt naar links. De gang is atactisch.

Tijdens zijn verblijf in de kliniek had de patiënt dagelijks aanvallen van zeer heftige hoofdpijn, zoowel in het voorhoofd als in het achterhoofd. Hij braakte herhaaldelijk, de visus van het rechter oog ging achteruit.

10 Januari 1929 blijkt, dat de linker facialis iets achterblijft, links nog een gering miswijzen naar rechts bestaat, de linker buik- en cremasterreflexen ontbreken. Aan de armen is de toestand gelijk gebleven, aan de beenen is de kniepeesreflex links iets hoger dan rechts, zijn beide Achil-

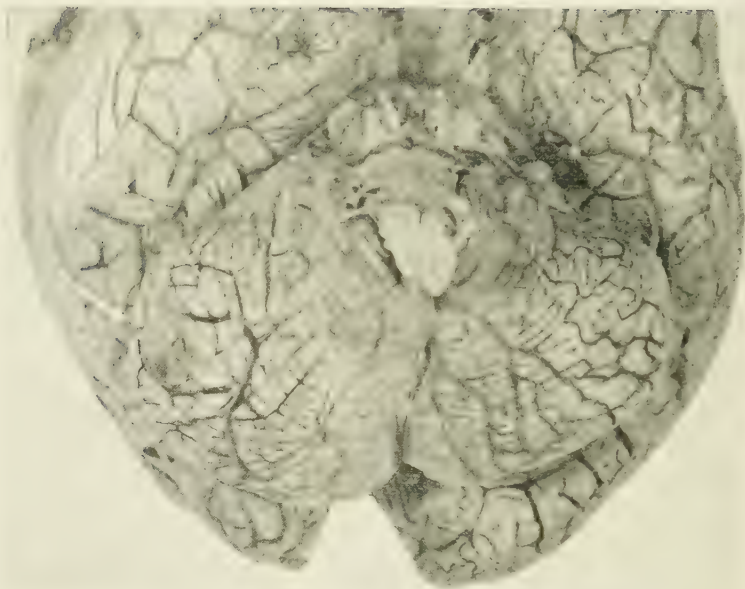
lespeesreflexen aanwezig, terwijl de linker iets hooger is dan de rechter en is Babinsky links positief.

Bovendien heeft zich een lichte hypaesthesie van de linker lichaamshelft ontwikkeld. De diagnose wordt gesteld: angiomatosis retinae met tumor cerebri in den rechter gyrus centralis.

Daar de algemeene toestand van den patiënt slecht is en de hoofdpijn ondragelijk, wordt besloten schedeltrepanatie te doen. Deze geschiedt in de Chirurgische Kliniek (*Koch*). Na ventrikelpunctie links, wordt trepanatie verricht boven den rechter gyrus centralis. Er wordt geen tumor gevonden, ook niet bij hersenpunctie.

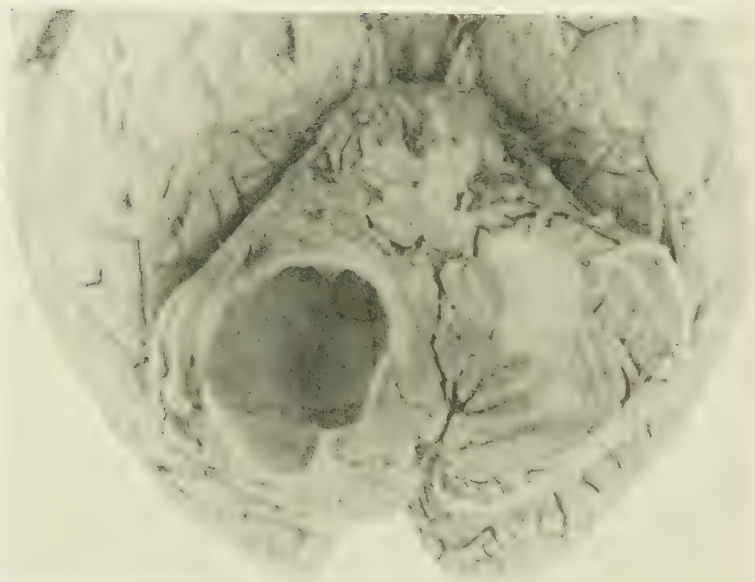
17 Januari 1929 komt P. S. in de Neurologische Kliniek terug. De linker facialis blijft iets achter, de linker buik- en cremasterreflexen zijn afwezig, de linker arm is paralytisch, het linkerbeen paretisch. De reflexen zijn links hooger dan rechts, Babinsky is links positief. Hij krijgt bronchitis en cystitis en succombeert 30 Januari 1929.

Bij de sectie in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium (*Deelman*), vinden we het volgende: Het peritoneum heeft gladde glanzende bladen, in het mesenterium zijn geen gezwollen klieren, de lever reikt een vingerbreed onder de ribbeboog uit met eenigszins stompen rand. De longen vallen goed samen, zijn vrij sterk gepigmenteerd en voelen overal normaal luchthoudend aan. De gladwandige pleuraholten bevatten een spoor heldergeel vocht. Bij de hili zien we geen gezwollen, wel anthracotische klieren. Bij druk op het snijvlak komt er weinig, helder, schuimend, vocht te voorschijn. Uit de bronchusdoorsneden komt een weinig slijm. Het hartzakje heeft gladde bladen. Het hart heeft normale grootte, is goed gecontraheerd, de kleppen zijn gaaf, de aorta is normaal van wijdte, heeft een gave intima. De lever is iets te groot, bevat veel bloed. Er zijn geen steenen, geen cysten. De milt is normaal, kapsel is glad. Het pancreas is normaal van grootte, heeft een regelmatige kwabjesbouw, bevat geen cysten. De bijniereen hebben normale grootte en verdeling van schors en merg. De nieren zijn roodbruin van kleur, de kapsel laat goed los. De schorsmergteekening is normaal,



P. A. Lab.

FIG. 9.



P. A. Lab.

FIG. 10.

evenals de onderlinge kwantitatieve verhoudingen. Er zijn geen cysten. De blaas is uitgezet, het slijmvlies is rood ontstoken. De prostaat is normaal van grootte en bouw. De testes zijn normaal van grootte en bouw: normaal, dra-denttrekkend, bruingekleurd weefsel.

Schedelsectie: Rechts in het os parietale is een ronde opening met een middellijn van ± 10 c.M. (trepanatieopening). Hieruit puilt hersenweefsel. De dura is gespannen. Na opening van de dura zien we de hersenwindingen sterk afgeplat.

In de linker hemisfeer van de kleine hersenen, die duidelijk grooter is dan de rechter, valt links achter, een uitpuilende, door een dun vlies begrensde plek, op (fig. 9).

Onder deze plek ligt een cyste, die de grootte heeft van een flink duivenei en gevuld is met een geleiachtig geelgroen vocht (fig. 10).

In den wand van de cyste loopt van achter mediaan, naar voor lateraal, een kam. Het maakt den indruk alsof dit de rest is van een tusschenschot. Onder de plaats, waar de cyste aan de oppervlakte komt, bevindt zich een vuilbruine verkleuring, die in de holte een weinig naar voren komt.

Aan de dorsale kant van het ruggemerg bevinden zich twee bruin gekleurde knobbeltjes. De bovenste, ter grootte van een paardenboon, ligt ter hoogte van den 4den en 5den cervikaalwortel (fig. 11); de andere, ter grootte van een bruine boon, ligt ter hoogte van den 6den thoracaalwortel (fig. 12). Naar en over deze lichtbruin gekleurde knobbeltjes loopen uiteengezette, geslingerde bloedvaten.

Microscopie:

Nieren: het nierweefsel vertoont, behalve enkele interstitiele lymphocythenophooping en een sterke hyperaemie, geen bijzonderheden, geen tuberkels.

Milt: behoudens geringe atrofie, zijn geen afwijkingen gevonden, geen tuberkels.

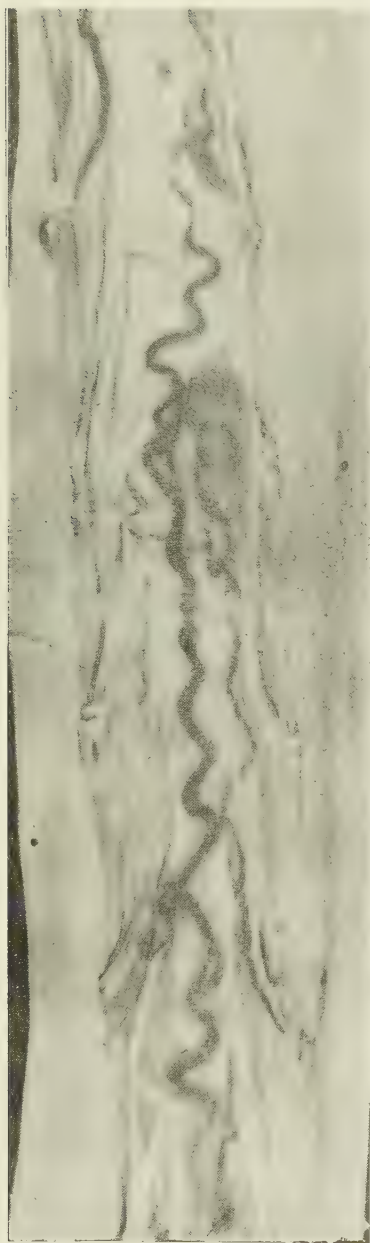
Lever: normale bouw, nogal bloedrijk, geen tuberkels.

Long: in het interstitium bevinden zich zeer kleine opeenhooping van epitheloide cellen en is er reuscelvorming. Hier blijkt dus een productieve vorm van tuberkels te bestaan,



P. A Lab.

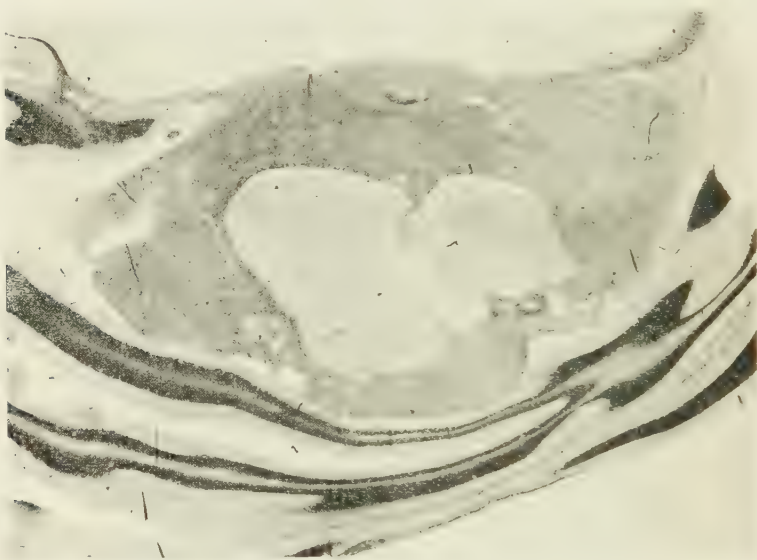
FIG. 11.



P. A. Lab.

FIG. 12.

zooals men die bij langzaam verloopende, miliaire tuberculose met weinig tuberkels te zien kan krijgen. (Zie Ned. Tijdschrift v. Geneeskunde 1927, pag. 1305 *Deelman*: De histologische vormen van tuberkels in de long bij miliaire tuberculose). Deze tuberkels waren zoo klein, dat ze macroscopisch niet te zien waren.



P. A. Lab.

FIG. 13.

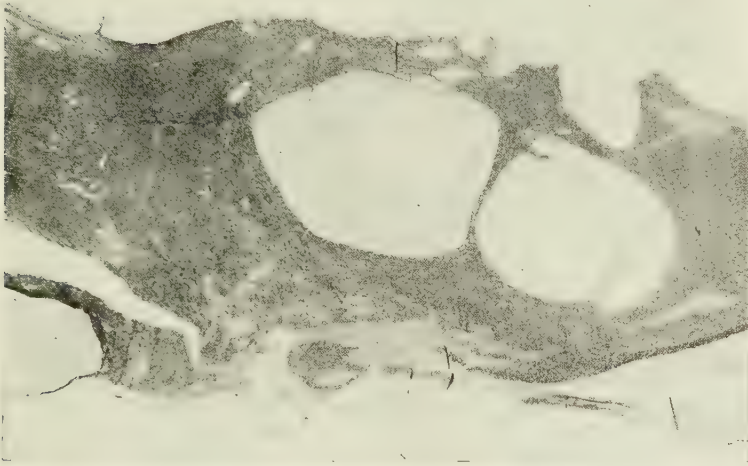
Bij de sectie zijn dus drie tumoren van het centrale zenuwstelsel gevonden.

Ook zijn beide oogen uitgenomen. In het rechter oog werden, behalve een stuwingspapil, geen afwijkingen gevonden. In het linker oog bevond zich een tumor.

Deze vier tumoren moeten dus nog microscopisch nader worden gezien.

De cyste, ter grootte van een flink duivenei, in het linker cerebellum, bevat een geleiachtige, geelgroene vloeistof. De wand van de cyste is zeer dun, is niet met epitheel bekleed. Er liggen slechts enkele, als fibroblasten uitziende cellen, direct tegen het cerebellaire weefsel. Een enkel vat is hier aanwezig. Het aantal dezer vaten is niet grooter dan men

normaal in den wand van de cyste zou verwachten. Onmiddellijk onder de plaats, waar de cyste de oppervlakte van het cerebellum bereikt, is de wand duidelijk dikker, donker gekleurd, en bevat deze verschillende kleine cysten, ter grootte van een speldeknop tot een erwt. Een overzichts-



P. A. Lab.

FIG. 14.

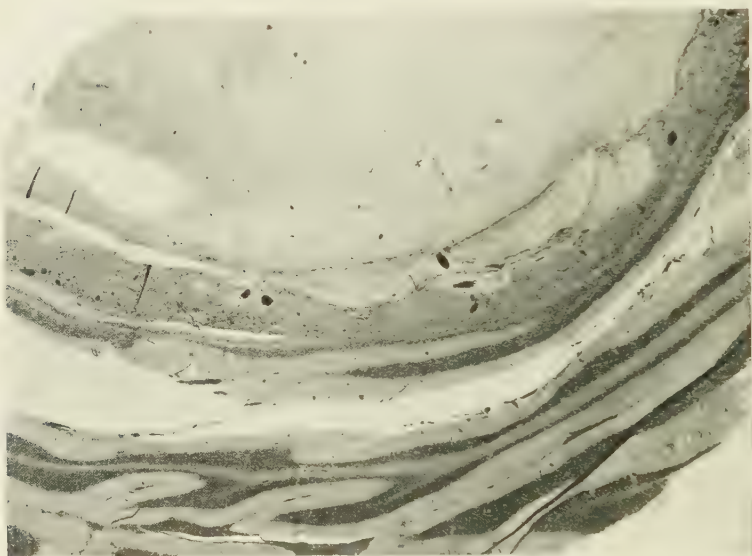
vergrooting hiervan ziet men in fig. 13; naast doorsneden van windingen der kleine hersenen, ziet men de tangentiaal getroffen cystewand. De hierin aanwezige cyste is een der kleine cysten, gelegen in den wand der groote cyste.

Fig. 14 geeft een dergelijk beeld, is eenige coupes lager genomen.

In fig. 15 zien we, aan den binnenkant van den tumor, wat fibrine en hyaline bindweefsel. Vermoedelijk hebben we hier te maken met organisatie van uitgescheiden fibrine. Het proces is echter zeer plaatselijk gebleven. Van bloedingen, of restanten daarvan, is niets gevonden.

Bij sterke vergrooting blijkt de tumor te bestaan uit een vaatrijk weefsel, in hoofdzaak bestaande uit talrijke, sterk gewonden capillairen, sommige met een zeer duidelijk lumen;

van andere capillairen is, vooral in de zeer celrijke gebieden, het lumen dichtgedrukt. Echter vindt men tusschen deze capillairen, vaten, in alle stadia van ontwikkeling; overal valt vorming van de kleinste vaten te herkennen. Men ziet kleine lumina, slechts bekleed met platte, als endotheel uitzijende cellen. Men ziet op andere plaatsen zich hier meerdere



P. A. Lab.

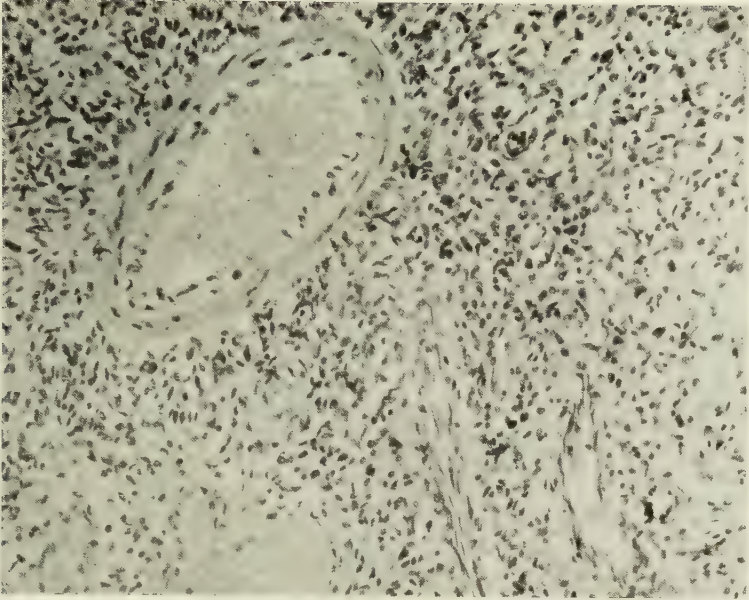
FIG. 15.

cellen omheen rangschikken, zoodat een duidelijke vaatwand wordt gevormd. Er zijn groote vaten, waarvan de wand een hyaline structuur vertoont en die aan venen doen denken.

Op weer andere plaatsen (zie fig. 16 en 17), is een duidelijke differentiatie in arterieën en venen. De groote, en ook vele van de kleine vaten, bevatten bloed, waarin zoowel roode als witte bloedlichaampjes zijn te onderscheiden.

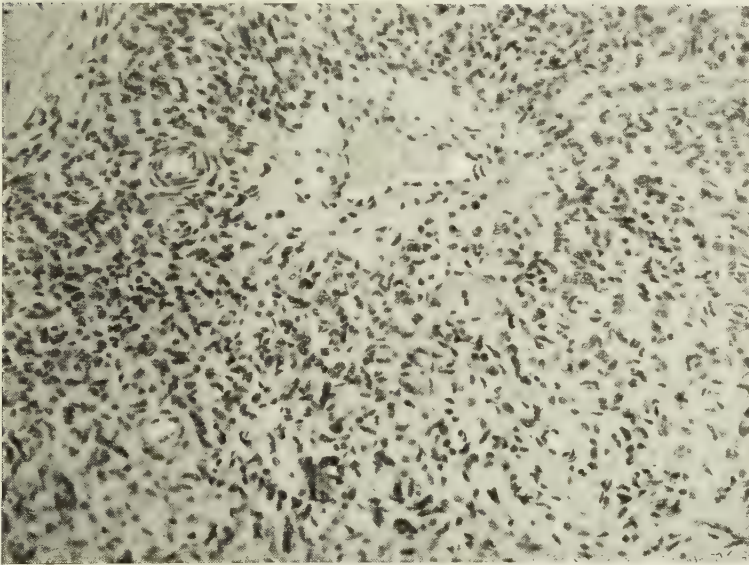
Rondom sommige vaten, die het uiterlijk hebben van venen, ziet men vocht. Het maakt den indruk, dat deze vaten, — men zou zich kunnen voorstellen door slechte kwaliteit van hun wand — vocht doorlaten (fig. 18).

Ook in fig. 19 ziet men een dergelijke, wat grootere opeenhooping van vocht.



P. A. Lab.

FIG. 16.



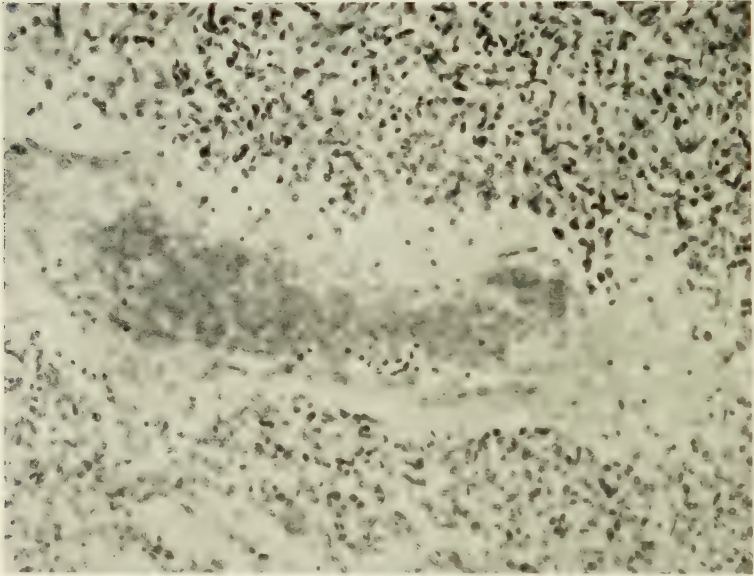
P. A. Lab.

FIG. 17.

In fig. 20 is deze ophooping nog duidelijker en heeft men eigenlijk reeds een cyste.

Men kan zich moeilijk losmaken van de voorstelling, dat men in de opeenvolging van de fig. 18, 19 en 20 de vorming van een cyste heeft te zien.

De cysten danken dan hun ontstaan aan een eigenschap, adhaerent aan den tumor, n.l. het uitzweeten van vocht.



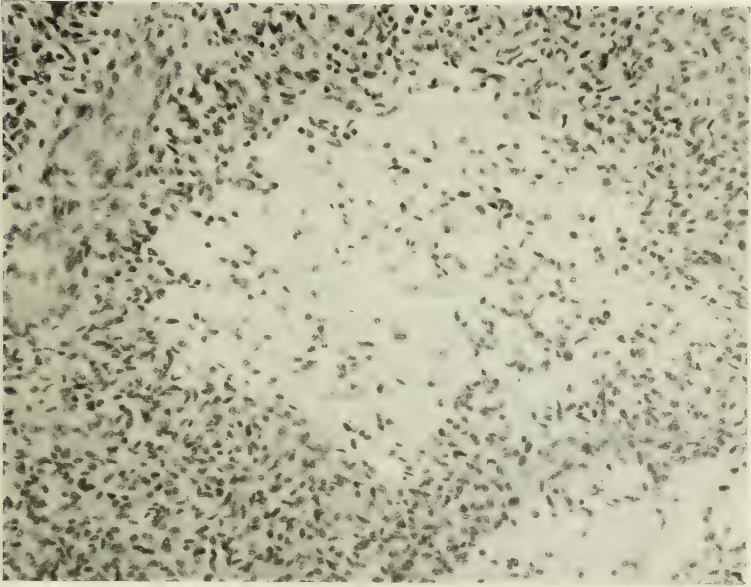
P. A. Lab.

FIG. 18

Trachten we dezen vaattumor onder te brengen bij een van de bestaande angioomvormen, dan stuiten we daarbij op moeilijkheden. Immers in dezen tumor zien we complete vorming van nieuwe vaten van de allereerste stadia af (meest onrijpe vormen), tot de volledig gedifferentieerde typen (volledig tot rijpheid gekomen vormen). Dit is een zeer zeldzaam beeld en bevat zoowel de elementen van een haemangioma venosum (simplex), als van een haemangioma racemosum (arteriale).

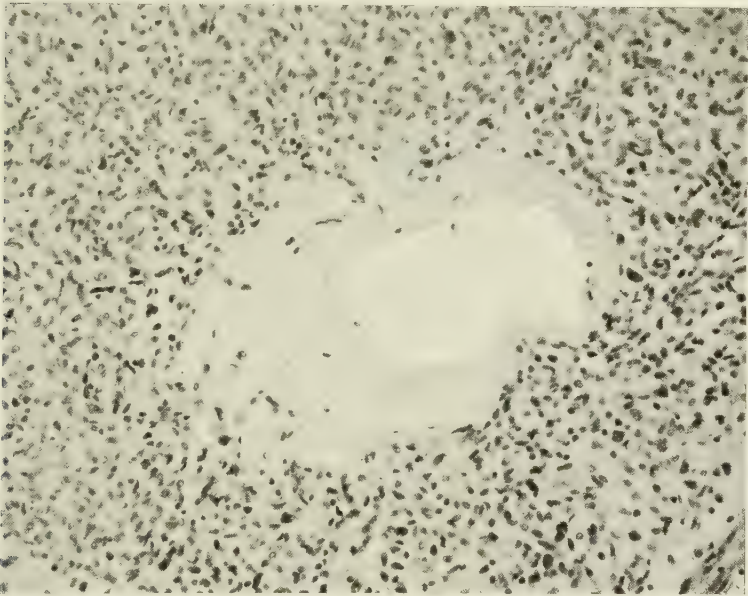
De ruggemergstumoren behooren beide tot hetzelfde type.

Fig. 21 geeft een overzichtsbeeld van de grootste. Het



P. A. Lab.

FIG. 19.



P. A. Lab.

FIG. 20.

ruggemerg, voornamelijk de linkerhelft, is sterk platgedrukt, de canalis centralis is naar rechts verschoven, de fissura mediana anterior verloopt van het centraalkanaal naar links voor.

Microscopisch is deze tumor gelijk aan die uit de kleine



P. A. Lab.

FIG. 21.

hersenen, alleen zijn er meer vaten met een wijd lumen. In de lumina liggen roode en witte bloedlichaampjes. Ook hier vallen arteriën en venen te onderscheiden. Vochtophoopingenvindt men slechts in zeer geringe mate. Cysten hebben zich niet gevormd. Deze twee tumoren zijn dus ook haemangiomen met denzelfden eigenaardigen bouw als de tumor uit de kleine hersenen.

Naar aanleiding van het eigenaardige beeld, dat deze

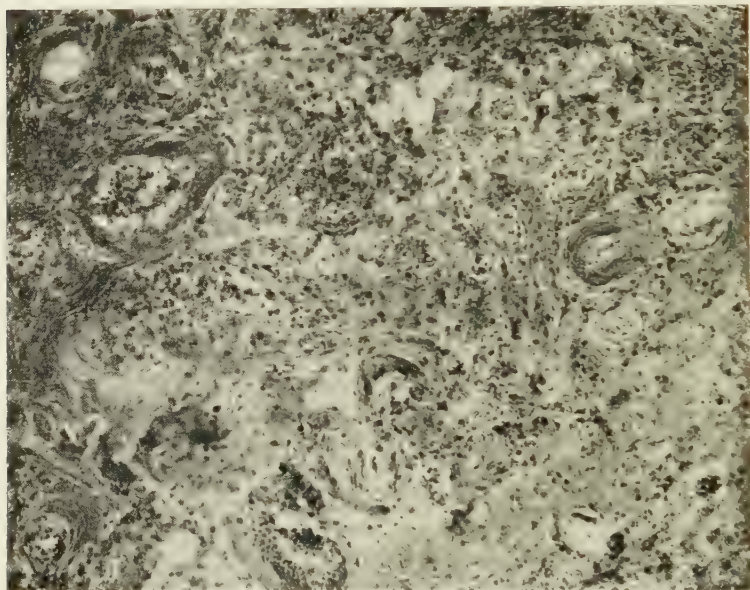
haemangiomen vertoonden, is ook het haemangioom uit het cerebellum van H. S. ter vergelijking nogmaals onderzocht. Dit angioom bleek een geheel analoge structuur te bezitten. Ook hier waren alle stadia, van de meest onrijpe vormen tot duidelijk gedifferentieerde arteriën en venen, aanwezig.

Het resultaat van het microscopisch onderzoek van het linker oog in het laboratorium van *Rochat* verricht, was tot op zekere hoogte een teleurstelling. Er zijn serie coupes gemaakt en telkens is de tiende coupe onderzocht. Het angioom, dat tien jaren tevoren gezien was, is als zoodanig niet gevonden. Wel is er de totale trechtervormige ablatio retinae met alle secundaire veranderingen, die men bij een oude loslating van het netvlies vindt. De eene helft buigt, vrij dicht achter de lens, naar den temporalen kant af en is daar opgegaan in een weefselmassa, die met zijn buitenkant tegen de chorioidea ligt. Van de staafjes en kegels is niets meer, van de korrellaaag weinig meer te herkennen.

In de gliamassa ligt, tegen de chorioidea, een beenplaat, die mergholten bevat. Er zijn veel groote en kleine cysten gevormd, en op enkele plaatsen ligt kleincellig infiltraat. De hoofdmassa bestaat uit gliaweefsel, waarin vrij veel vaten liggen, zoowel grootere als capillairen. De lumina van deze vaten zijn gevuld met bloed. Hier en daar ligt vrij veel pigment, met resten van bloedingen. De plaats waar deze weefselmassa ligt, komt overeen met die, waar tijdens het leven, een angioom was gediagnosticeerd. Het angioom als zoodanig is vervangen door een weefsel, dat het best met den naam angiogliosis bestempeld kan worden.

Aan den rand van deze massa vinden we nog duidelijk resten van het vroegere angioom. Hier liggen de vaten zeer dicht opeen, dikwijls slechts door enkele bindweefselcellen gescheiden. De vaatwand wordt soms slechts door één endotheellaag gevormd, soms ook zijn de wanden iets dikker. De meeste vaten hebben een sterk sclerotischen wand met hyaline degeneratie. Op sommige plaatsen is deze ontarding zoo sterk, dat slechts een hyaline massa is overgebleven, waarin hier en daar een vat of een groepje endotheelcellen ligt. De vaatlumina bevatten bloed (zie fig. 22 en fig. 23).

Dat de in 1919 bij P. S. gevonden retinatumor een angioom was, kan m. i. met zekerheid worden aangenomen. Deze tumor had immers geheel het uiterlijk van de in het oog gevonden angiomen, gaf geheel hetzelfde beeld als de gezwellen in de retina van H. S. en E. v. d. L., waarvan de diagnose angioom, microscopisch bevestigd is. Bovendien zijn aan den rand van den tumor, in het anatomisch



Int. v. Oogl.

FIG. 22.

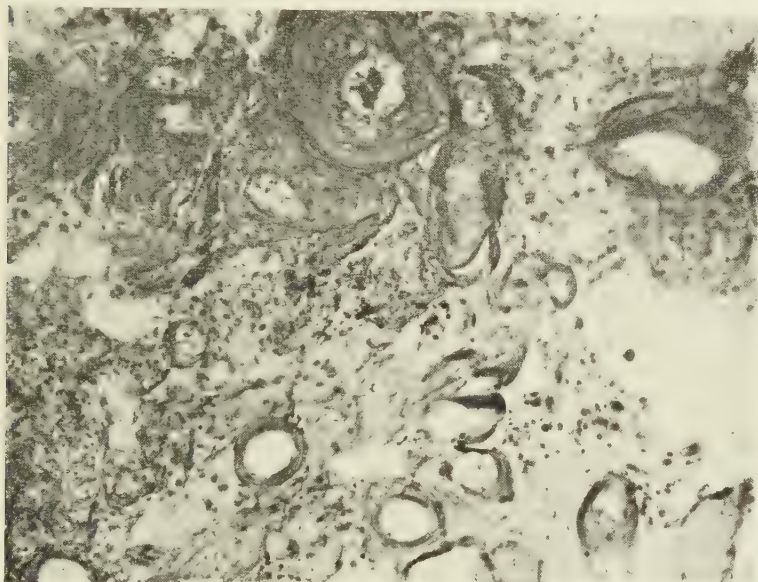
praeparaat van P. S., nog zeer duidelijk stukken van het oorspronkelijke angioom gevonden.

Echter staat ook vast, dat het beeld van het middengedeelte van den tumor thans niet dat is van een typisch angioom, maar dat de gliosis sterk op den voorgrond treedt. De vaatvorming is dus primair, de gliosis secundair, en deze gliawoekering kan zoo sterk zijn, dat van het angioom weinig overblijft.

Waarschijnlijk ligt hier de verklaring voor de opvatting van *Meller*, die in een tijd, toen nog geen beginstadia mi-

croscopisch gezien waren, bij een door hem onderzocht oog, in afwijking van de meening van *v. Hippel*, tot de diagnose gliosis retinae teleangiectodes kwam. Bij zijn patiënt had de ablatio ook reeds geruimen tijd bestaan.

Tijdens het leven was bij P. S. de diagnose tumor van de gyri-centrales gesteld. Bij de sectie bleek, dat deze tumor niet bestond, maar dat er een cyste van de kleine hersenen



Inr. v. Oogl.

FIG. 23.

en twee ruggemergstumoren aanwezig waren. Deze tumoren moeten dus tezamen de symptomen hebben gegeven, die bij P. S. zijn geconstateerd. De tumoren van de kleine hersenen geven, zooals bekend is, dikwijls zeer heftige hoofdpijnen en reeds vroeg een uitgesproken stuwingspapil, gepaard met de andere verschijnselen van verhoogden hersendruk, waardoor in dit geval waarschijnlijk ook de lichte facialis parese verklaard moet worden, en het iets minder goed aanspannen van de linker kauwspieren.

De nystagmus, de Romberg, het vallen naar links, berusten zeker op de aandoening van het cerebellum.

De afwijkingen aan den romp moeten op rekening worden geschreven van den druk door de cyste op het verlengde merg uitgeoefend, of zijn veroorzaakt door de ruggemergstumoren en wel door de grootste, die ter hoogte van den 4den en 5den cervicaalwortel ligt.

De atrofie van de kleine handspieren van de linkerhand wordt nu duidelijk, daar het angioom juist de wortels en het centrum van de n. medianus drukt. Hierin vinden ook de aanwezige paraesthesien hun verklaring.

De geringe pyramidebaanstoornissen en de lichte hypaesthesie aan de linker lichaamshelft, blijven dus nog voor rekening van een van beide tumoren of van die in de kleine hersenen of van die in het ruggemerg.

Ik heb getracht uit te maken, welke van de twee bovengenoemde gezwellen aansprakelijk moest worden gesteld voor deze lichte eenzijdige beschadiging van het ruggemerg. Door coupes van het ruggemerg boven en onder het angioom van de spina te nemen en te onderzoeken op degeneratie van zenuwvezels, zou kunnen worden uitgemaakt, of de beschadiging boven of onder den ruggemergstumor was begonnen.

Evenwel werden in geen van beide coupes degeneraties gevonden, zoodat op deze wijze niet beslist kon worden, door welke leasie de halfzijdige symptomen waren veroorzaakt.

Daar halfzijdige verschijnselen door druk van een tumor in de kleine hersenen tot de betrekkelijk groote uitzonderingen behooren, maar bij tumoren van het ruggemerg geregeld voorkomen, terwijl de afmetingen van het ruggemergsangioom van dien aard zijn, dat men er zich over moet verwonderen, dat er niet veel meer verschijnselen van druk zijn opgetreden, moeten we wel aannemen, dat de genoemde afwijkingen aan de linkerhelft van het lichaam, berusten op verdringing door den grooten ruggemergstumor.

Als we nu tenslotte aan het eind van dit proefschrift in het kort de voorafgaande beschrijving samenvatten, dan zien

we, dat de oorspronkelijk als oogziekte beschreven ziekte van *v. Hippel*, niet is een aandoening van het oog alleen. Dezelfde afwijking, n.l. de angioomvorming, ziet men ook in de hersenen en in het ruggemerg en wel dikwijls gepaard met het angioom van de retina. Het is daarom juister, met *Lindau* te spreken van angiomatosis van het centrale zenuwstelsel.

Deze aandoening is zeldzaam, er zijn thans ruim vijftig gevallen beschreven.

De klinische verschijnselen zijn, zoowel wat het oog betreft, als wat het centrale zenuwstelsel aangaat, die van een langzaam groeienden tumor.

Een aanwijzing voor het bestaan van het meestal zeer perifeer gelegen retina angioom, vormen de sterk geslingerde en verwijde vaten van den fundus oculi. Bij de localisatie van den tumor in de hersenen, is van belang, dat, hoewel somtijds de symptomen van dien aard waren, dat aan een proces in de groote hersenen moest worden gedacht bij alle tot nu toe geverifieerde gevallen van de ziekte van *v. Hippel*, het angioom in de kleine hersenen was gelegen.

De ziekte treedt meestal op vóór het dertigste jaar en is progredient. Een familiale dispositie is verschillende malen duidelijk aan den dag getreden.

De therapeutische resultaten zijn nog gering. Het angioom van de retina kunnen we niet anders verwijderen dan door den bulbus enucleëren. Daar de visus lang goed blijft en ook na het verlies van het gezicht nog vaak geruimen tijd geen andere lasten dan de blindheid bestaan, wordt met de enucleatie gewacht tot het in vele gevallen, na verloop van tijd optredend secundair glaucoom, ingrijpen noodzakelijk maakt. Het angioom van de kleine hersenen geeft door de cystenvorming en de daar vaak op volgende hydrocephalus, aanleiding tot verhoogden hersendruk. Hierdoor wordt trepanatie noodzakelijk. De bij deze operatie uitgevoerde cystenpunctie, de behandeling van den cystenwand met Zenckersche vloeistof, hebben evenmin als de Röntgenbestraling, tot nu toe veel succes gehad.

In den laatsten tijd hebben *Cushing* en ook *Dandy* enkele patiënten behandeld, door, na splijting van de cyste, het angioom uit den wand te verwijderen. Hierna zagen zij, dat de verschijnselen van hersendruk niet terug kwamen en de patiënten hun werk weer konden hervatten. Door deze, weliswaar ernstige, ingreep, is sedert kort de anders absoluut infauste prognose gelukkig iets minder ernstig geworden.

LITTERATUURLIJST.

- Aust. O.*, 1923. v. Hippelsche Erkrankung mit Stauungspapille und Hämangiom. Zeitschrift f. Augenheilkunde. Bd. 50.
- Berblinger. W.*, 1922. Zur Auffassung von der sog. v. Hippelschen Krankheit der Netzhaut. Graefe's Archiv, Bd. 110.
- Berenbruch.* Ein Fall von multiplen Angiomen, kombiniert mit einem Angiom des Rückenmarks. Dissertation Tübingen.
- Bergmeister.* 1921. Ueber Gliöse Wucherungen im Auge bei Microphthalmus congenitus und deren Beziehungen zur Angiomatis retinae. Arch. f. Ophthalmologie 105.
- Borst, M.*, Die Lehre von den Geschwülsten.
- Brandt, R.*, 1921. Zur Frage der Angiomatosis Retinae. Graefe's Archiv. Bd. 106.
- Clausen.* 1922. Uebergänge von Retinitis circinata zur Retinitis exsudativa. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 72.
- Coats, G.*, 1912. Ueber retinitis exsudativa. Graefe's Arch. Bd. 81.
- Collins. Treacher*, 1893. Transact. of the ophth. soc. of the United Kingd. Vol. XIV p. 141.
- Cushing, H. and Bailey, P.*, 1928. Tumors arising from the bloodvessels of the brain (Angiomatous Malformations and Hemangioblastomas).
- Cushing, H., and Bailey, P.*, 1928. Hemangiomas of cerebellum and retinae. (Lindau's disease) Arch. Ophth. Sept. 1928 57/5 P. 447.
- Czermak, W.*, 1905. Pathol.-Anat. Befund bei der von E. v. Hippel beschriebenen sehr seltenen Netzhauterkrankung Ber. ü. d. 32. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg.
- Dandy, W. E.*, Baltimore. Arch. surg. 1928 17/5 P. 715—793 Venous abnormalities and angiomas of the brain.
- Darier.* 1890. Archives d' Ophthalmologie.
- Ditroi.* 1914. Festschrift für das 25 Jährige Professor-Jubiläum des Prof. Lechner.
- Ditroi.* 1917. Ueber die Entwicklung der Angiomatosis retinae. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 59.
- Ditroi.* 1921. Ueber die Entwicklung der Angiomatosis retinae. Ungarische Ophth. Ges. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 67.
- Ditroi.* 1923. Weitere Angabe zur Entwicklung der Angiomatosis retinae. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71.
- v. Dzialowski, A.*, 1900. Ein seltener Fall von Gefässerkrankung in der Retina. Inaug. Diss. Giessen.
- Erggelet.* 1920. Angiomatosis retinae. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.
- Emanuel.* Anatomischer Befund bei einem Fall von Angiomatosis der Retina. v. Gr. Archiv. 90, S. 344.

- Ewing, J.*, Neoplastic Diseases.
- Frank, A. A.*, Inaugural Dissertation, Würzburg 1919.
- Frenkel*, 1912. Angiomatose capillaire de la rétine. Ann. d' Ocul. Bd. 147.
- Friedrich, W.*, und *Stiehler*. Hämangioendotheliom der medulla oblongata. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921.
- Fuchs, E.*, Aneurysma arterio venosum retinae. Arch. f. Augenheilk. 1882 (11).
- Gamper, F.*, 1918. Beitrag zur Kenntnis der Angiomatosis retinae. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 61.
- Gaupp*. Zwei Neurofibromen und ein angiom der cauda equina u.s.w. Ziegler's Beiträge 2. 1888.
- Ginsberg und Spiro*. 1914. Ueber Angio-gliomatosis retinae. Graefe's Arch. Bd. 88.
- Globus und Doshay*. Venous dilatations. Surgery, Gynecology and Obstetrics Mrt. 1929.
- Griffith*. Transact. Ophth. Soc. u. k. Bd. 14.
- Gurwitch*. 1906. Westnik. Ophth. S. 202 ref. Michels Jahresber. 1906 S. 604.
- Guzmann*. 1907. Zeitschrift f. Augenheilk. Bd. XVII S. 40.
- Guzmann*. Zur Histologie der Gliosis retinae diffusa. Gr.'s Arch. 89 S. 323.
- Hadlich*. Tumor cavernosus des Rückenmarks. Virchow's Arch. 172. 1903.
- Heine, L.*, 1923. Ueber Angiogliosis retinae mit Hirntumor. Zeitschr. f. Augenheilk.
- v. Hippel, E.*, Vorstellung eines Patienten mit einem sehr ungewöhnlichen Netzhaut. Ber. u. d. 24 Versamml. d. Ophth. Ges. 1895.
- v. Hippel, E.*, 1895. Bericht über die 24 Vers. d. Ophth. Ges.
- v. Hippel, E.*, 1903. Bericht über die 31 Vers. d. Ophth. Ges.
- v. Hippel, E.*, 1904. Ueber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. Graefe's Arch. Bd. 59.
- v. Hippel, E.*, 1911. Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen sehr seltenen Erkrankung der Netzhaut. Graefe's Arch. Bd. 79.
- v. Hippel, E.*, 1918. Ueber diffuse Gliose der Netzhaut und ihre Beziehungen zu der Angiomatosis retinae. Graefe's Arch. Bd. 95.
- Hoffmann*. 1917. v. Hippel-Czermaksche Krankheit. Dtsch. Med. Wochenschr. No. 33.
- Huebschmann*. Einige seltene Hirntumoren. Verhandlung Deutscher Naturforscher u. Aerzte 1920.
- Jacoby, E.*, 1905. Ein weiterer Fall der mit aneurysmaartigen Bildungen der Retinalgefäße verbundener Retinalerkrankung Klin. Monatbl. f. Augenheilk. Bd. 43.
- Jacob, A.*, 1924. Ueber einen seltenen Fall von multiplen Hämangiom des Centralnerven-systems. Centralbl. f. d. ges. N. u. Psych. Bd. 40.
- Jess*. 1924. v. Hippelsche Krankheit. Ref. in Klin. Monatbl. f. Augenheilk. Bd. 72.
- Knappe*. Ein sehr seltenes Ophthalm. Bild v. Hippelscher Krankheit unter dem Bilde des Glioma Retinae. Arch. f. Augenheilk. 60 I S. 49.

- Leber, Th.*, 1916. Handbuch d. ges. Augenheilk. Bd. 7A Leipzig.
- Lechner, E.*, Ein Beitrage zur Kasuistik der Hirnangiome, Bruns' Beiträge zur Klin. Chirurgie 1922.
- Leplat.* Aneurysme arterioso-veineuse de la rétine. Ann. d' oculist. tom. C XXVII p. 224.
- Lindau, A.*, Studien über Kleinhirncysten, Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. Acta Pathologica et microbiol. Scandin. Supplem. I 1926.
- Lindau, A.*, Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikationen. Acta Ophthalmologica 1927.
- Lorenz.* Kavernöses Angiom des Rückenmarks Dissertation Jena 1901.
- Lozano und Costero.* Ein Fall von Kapillair Angiom mit Pseudoxanthomzellen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1926.
- Meller, J.*, 1913. Ueber das Wesen der sogen. v. Hippelschen Netzhauterkrankung. Graefe's Arch. Bd. 85.
- Mulock Houwer.* Verslag van de 72ste Verg. van het Nederl. Oogheelkundig Gezelschap. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde 1927, pag. 1126.
- Nambu.* Hämangiom im Pons Varoli. Neurol. Centralbl. 1907 No. 24.
- Rochat.* Angiomatosis retinae (v. Hippel) en angioom der kleine hersenen. Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde 1927.
- Rochat.* 1927. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde Bd. 67.
- Roman.* Hämangiom des Rückenmarks. Centralbl. f. Pathol. 24 1913.
- Scarlett, Hunter, W.*, 1925. Angiomatosis of the Retina. Arch. of Ophthalmology Vol. 54.
- Schuback, A.*, Ueber die Angiomatosis des Zentralnervensystems (Lindausche Krankheit) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. & Psychiatrie 1927. Bd. 110.
- Seidel, E.*, 1912. Ueber ein Angiom der Netzhaut. 38 Versamml. der Ophthalm. Ges.
- Terson* 1908. Ann. d' Ocul. C XXXIX p. 354.
- Tresling, J.*, 1920. Ueber Angiomatosis Retinae. Klin. Monatbl. f. Augenheilk. Bd. 64.
- Tschenzow, A.*, 1925. Ein Fall von Angiomatosis Retinae. Ref. in Centralbl. f. d. Ges. Ophthalm. Bd. 14.
- Wohlwill.* Ein Fall von Angiomatosis des Zentralnervensystems (Lindausche Krankheit) Centr. Bl. f. d. ges. Neurol. & Psychiatrie 1927 Bd. 46.
- Wood.* 1892. Transact. of the Ophth. soc. of the United Kingd. Vol. XII pl. 143.
- Wood, David J.*, Transact. of the Ophthalm. soc. 1905—'09 XXV p. 96 en XXIX p. 115.

